

**ENTWICKLUNG UND DERZEITIGER STAND
DER CHEMOTHERAPIE DER
TUBERKULOSE IM KINDESALTER**

Franz Lettner

1975

Aus dem Kinderkrankenhaus Gaißach
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Direktor: Prof. Dr. med. P. Ch. Schmid

ENTWICKLUNG UND DERZEITIGER STAND DER CHEMOTHERAPIE DER
TUBERKULOSE IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Lettner

aus

PÄDIATRIE

1975

Mit Genehmigung des FB Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Ch. Schmid

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. DIE GESCHICHTE DER CHEMOTHERAPIE DER TUBERKULOSE BIS HEUTE	
I. Einleitung	1
II. Geschichte der Ätiologie der Tuberkulose	3
1. Wie alt ist die Tuberkulose?	3
2. Heredität-Kontagiosität. Wissenschaftlicher Streit seit Hippokrates bis Robert Koch.	5
III. Geschichte der antimikrobiellen Therapie der Tuberkulose	15
1. Tuberkulin, das erste Antituberkulotikum. Anfang und Ende der Tuberkulinära.	15
2. Erste chemotherapeutische Versuche im Kampf gegen die Tuberkulose.	18
3. Entwicklung der antibiotischen Tuberkulose- therapie.	20
4. Die Chemotherapie der Tuberkulose als Fort- entwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen.	24
5. Die Tuberkulosesituation in den Nachkriegs- jahren. Der Einsatz von Thiosemicarbazon, dem ersten synthetischen Tuberkulostatikum.	25
6. Entdeckung der P.A.S. durch J. Lehmann.	28
7. Vitamin D, Aureomycin, Chloramphenicol, Erythromycin in der Erprobung gegen die Tuberkulose.	29

	Seite
8. Ein neues Antibiotikum aus Amerika - Viomycin -.	31
9. Myomycin, Neomycin, Oxytetracyclin - Präparate mit ausgesprochen historischer Bedeutung in der Tuberkulosetherapie.	34
10. Ein altes Präparat: Isonicotinsäurehydrazid, wird als Tuberkulostatikum neu entdeckt. INH und die Wende in der Tuberkulosebehandlung.	36
11. Im Schatten von IHN: Pyrazinamid und Cycloserin. Erfahrungen mit neuen wirksamen Mitteln im Kampf gegen die Tuberkulose.	50
12. Neues Tuberkulostatikum aus den USA: Cycloserin.	53
13. Die Eradikation der Tuberkulose in den nächsten Jahren. Eine realistische Zielsetzung im Jahre 1956?	58
14. Neue antibiotische Substanz gegen die Tuberkulose aus Japan: Kanamycin.	59
15. Die Verhinderung der Resistenzbildung. Hauptaufgabe der Kombinationstherapie.	61
16. Dairin, ein tuberkulozides Präparat?	63
17. Die Tuberkulose als sozialhygienisches Problem für die Kommunen.	65
18. Entdeckung von Aethyl-thioisonicotinsäureamid.	67
19. Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie.	69
20. ISOXYL - ein neues Tuberkulostatikum für die ambulante Behandlung?	70
21. Die Madras-Studie. Ende der klassischen Tuberkulosetherapie.	73
22. Reaktion in den Industrieländern auf die intermittierende, ambulante Therapie der Tuberkulose in den Entwicklungsländern. Positive Ergebnisse polnischer, algerischer, britischer und amerikanischer Studien.	77

	Seite
23. Myambutol, ein gleichwertiges Tuberkulostatikum neben INH.	79
24. Die Tuberkulose wird durch den Einsatz erstklassiger Tuberkulostatika immer mehr auch ein Problem der Sozialmedizin.	84
25. Eine neu entdeckte Species der Streptomycetan - Streptomyces capreolus (Capreomycin)	86
26. Wechsel der Standardtherapien. Wird die Bedeutung der Standardtherapien im Kampf gegen die Tuberkulose zu hoch veranschlagt?	90
27. Rifampicin, das bisher letzte antibiotische Tuberkulostatikum.	93
28. Die Tuberkulosesituation bis 1970 im Spiegel der Statistik.	97
29. Kontrollierte klinische Prüfung verschiedener Medikamente.	99
30. Steht die Eradikation der Tuberkulose in nächster Zukunft in Aussicht?	101
 B. DIE GEBRÄUCHLICHSTEN TUBERKULOSTATIKA	 127
1. Isonicotinsäurehydrazid	128
2. Ehtambutol	144
3. Rifampicin	155
4. Streptomycin	169
5. Paraaminosalicylsäure	190
6. Ethionamid/Prothionamid	202
7. Capreomycin	216
8. Viomycin	228
9. Cycloserin	240
10. Pyrazinamid	252
11. Kanamycin	260

C. LITERATURSAMMLUNG

271

1. Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter
allgemein 272
2. Über die Anwendung der einzelnen Tuberkulo-
statika in der Pädiatrie 316
3. Kombinationstherapie der Tuberkulose in der
Pädiatrie. 323

A. DIE GESCHICHTE DER CHEMOTHERAPIE DER TUBERKULOSE BIS HEUTE

I. EINLEITUNG

Eine wissenschaftliche Arbeit, die sich in unserer Zeit mit der 'Volksseuche' Tuberkulose befaßt, hat wenig Chancen, aufmerksame Leser zu finden. Im Brennpunkt der Öffentlichkeit stehen jene Ereignisse, die die Menschheit überraschen oder ängstigen. In der Medizin sind es jene Krankheiten, denen sich der Mensch hilflos ausgesetzt fühlt, Krankheiten, gegen die er sich nicht wehren kann. Eine solche Krankheit ist die Tuberkulose heute tatsächlich nicht mehr. Die 'Schwindsucht' ist heute nicht mehr die Sphinx, die nicht greifbar, jedoch immer und überall gegenwärtig ist; sie ist heute keine Seuche mehr, die zwar niemals verheerend über die Menschheit hereinbrach, jedoch kontinuierlich und erschreckend langsam ihre Opfer forderte. 1970 sagte W. L ö f f l e r (1) anlässlich des 50jährigen Bestehens der Schweizerischen Vereinigung gegen die Tuberkulose: "Man kann immer noch - seltenerweise - an der Tuberkulose sterben, man kann aber nicht mehr von der Tuberkulose leben. Nur noch eine kleine Zahl von Ärzten kann sich als Hauptarbeitsgebiet den Tuberkulosekranken widmen. Es ist heute nicht leicht, Studierende der Medizin für das augenscheinlich aussterbende Fach zu interessieren. Sie verlangen Einführung in 'aktuellere' Arbeitsgebiete. Sie können nicht empfinden, welch schwer auszufüllende Lücke der Ausfall des wichtigen Sektors Tuberkulose in der allgemeinen Krankheitslehre hinterläßt; aber es liegt ja gerade in der Natur der Heilkunde, sich selbst zurückzudrängen und die Probleme entsprechend der veränderten Situation zu studieren und auch zu lösen. Wenn die Tuberkulose eine sterbende Krankheit ist, so kann die 'Dauer der Agonie dieser uralten Dame' noch nicht abgesehen werden."

Genau hier soll diese Arbeit ansetzen und ein Beitrag sein, die Tuberkulose noch besser in den Griff zu bekommen. Die Literatur über die Chemotherapie der Tuberkulose - und im speziellen über die Chemotherapie der Kindertuberkulose - ist inzwischen so umfangreich geworden, daß eine Sichtung und Sortierung nach ausgewählten, modernen Einteilungskriterien unbedingt notwendig ist.

Bei uns in der Bundesrepublik zählt die Tuberkulose immer noch zu den häufigsten Infektionskrankheiten und weist insgesamt gesehen eine verlangsamte Senkungstendenz auf.

Jahr	Zahl der Erkrankungen		
	absolut	pro 100 000 Einwohner	
1958	401 817	735,8	
1965	257 574	434,4	Zwischen 1958 und 1965 ein deut-
1966	239 990	401,4	liches Absinken, das bis 1967
1967	211 090	368,8	noch anhält, sich dann aber
1968	211 075	349,1	verlangsamt.
1969	199 977	326,8	(aus: Diagnose und Therapie
1970	189 122	310,1	der Lungentuberkulose von J.
1971	172 093	279,8	Hein, Med. Welt 25/Heft 20, 1974).

Will man aber auf längere Sicht die Tuberkulose wirklich endgültig ausrotten, darf man die Erfassung und die Therapie der kindlichen Tuberkulose, also die akute Form, nicht vernachlässigen. Noch glauben wir uns sicher im Kampf gegen die Tuberkulose und das mit Recht. Aber es würde ganz dem Charakter dieser Krankheit entsprechen, wenn sie sich eines Tages, da längere Zeit unbeachtet, plötzlich in einem neuen Gewande darstellen und sich neu ausbreiten würde. Ich denke hier in erster Linie an die vielen fast gegen jedes Tuberkulostatikum resistenten spezifischen Mykobakterienstämme und an die verschiedenen Stämme der unspezifischen Mykobakterien-Arten.

II. GESCHICHTE DER ÄTIOLOGIE DER TUBERKULOSE

1. Wie alt ist die Tuberkulose?

Wird heute schon vom 'Ausrotten' dieser großen Krankheit gesprochen, so soll man sich doch auch bewußt sein, daß die Ärzte noch vor relativ kurzer Zeit nicht wußten, was sie am Bett eines Schwindsüchtigen tun können, um ihn von diesem Übel zu befreien. L ö f f l e r sprach eingangs von der 'uralten Dame' und meinte damit, daß die Tuberkulose so alt ist, wie die Menschheit selbst. Die bisher ältesten bekannt gewordenen direkten Zeugen tuberkulösen Geschehens in Europa liegen vor in einer unverkennbaren Wirbelkaries aus dem Neolithicum von Heidelberg /6000 - 2000 v. Chr.).

Diese Funde liefern den Beweis, daß die Tuberkulose auch schon in dieser Zeit existierte.



Wirbelkaries in der jüngeren Steinzeit. (Aus Bartels: Tuberkulose (Wirbelkaries) in der jüngeren Steinzeit. Arch. Anthropol. N.F. 5 (1906): 243 - 255, Fig. 1 Tafel 15).

Bei Hippokrates wird man in seinem 'Corpus Hippocraticum' vergebens eine phthisis pulmonum suchen, obwohl die Griechen mindestens 16 Formen von Phthisen benannten. Die 'guten Ärzte' jener Zeit lehnten ja bewußt Diagnosen und Krankheitsbegriffe ab. Beim Lesen der hippokratischen Niederschriften erkennt man sehr bald, daß die Tuberkulose auch bei den Griechen bekannt und gefürchtet war. Deutlich wird dies besonders dort, wo Hippokrates die markanten Züge des Endstadiums dieser Krankheit beschreibt. In dem zweiten Buch von den

Krankheiten heißt es:

"Wenn einer durch ein Lungenleiden abzehrt, wirft er mit Husten dicken, grünlichen Schleim aus und hat Frost, Brust- und Rückenschmerzen; in der Kehle hört man ein gelindes Pfeifen und sie ist trocken und die Wangen sind gerötet und die Stimme rauh und die Füße schwellen an, die Nägel ziehen sich zusammen, die oberen Teile magern ab und er beschwert sich über den Auswurf und hustet besonders am Morgen und um Mitternacht. Diese Krankheit befällt mehr die jungen Mädchen als die alten Frauen. Und wenn die Haare am Kopfe ausfallen und dieser durch die Krankheit kahl iwrđ und der Auswurf, auf Kohlen gespuckt, übel riecht, ist es ein Zeichen des nahen Todes und davon, daß er durch Darmprofluvien entstehen werden." (2)

Bei den Römern war es dann **A r e t a i o s** (3), der eine Beschreibung der Phthise gab, die für fast anderthalb Jahrtausende klassisch bleiben sollte. Erst im 17. Jahrhundert schrieb **M o r - t o n** (1637 - 1698) (4, 5), die erste Phthisiologie, eine lehrbuchartige Darstellung der Tuberkulose, die schon damals zwischen Schwindsucht der Lunge und Schwindsucht anderer Organe unterschied.

Richard Morton's
Phthisiologie
oder
Abhandlung
von der
Schwindsucht.
Aus dem lateinischen übersezt.

Titelblatt von Mortons
Phthisiologie (Aus dem Hand-
buch der Tuberkulose, Ge-
schichte der Tuberkulose von
W. Löffler; Band I 1958,
Georg Thieme Verlag).



Helmstedt
verlegt Johann Heinrich Rühl
1780.

Fast jedes Jahrhundert oder jede Epoche nimmt neu Stellung zu dieser Volksplage, hat seine speziellen Phthisiologen. Bei den Griechen war es, wie schon erwähnt, *Hippokrates*, bei den Römern im 1. Jh. n. Chr. *Aretaios*, im 2. Jh. n. Chr. lehrte *Galen* (6) über die Phthisis, im 7. Jh. *Avicenna* (7), im 10. Jh. *Avenzoar* (7) (1073 - 1162). Aus dem 13. Jh. ragen zwei Werke hervor die sich mit der Tuberkulose beschäftigen: *Meister von Villanova's* "Parabeln der Heilkunde" und das *Regimen Salernitanum*, das sich in bezug auf die Phthise an Galen hält. In der Renaissance war es *Matheus Ferrari* (8) von Padua, der über die Behandlung der Phthise schrieb. Aber vor allem war es *Fracastoro* (9), der als erster die Ursache der Phthise außerhalb des menschlichen Organismus herausstellte. Das 18. Jh. ist für die Phthisiologie geprägt durch den Namen *Morton* (4, 5), durch den in dieser Zeit erstmals eine Annäherung der beiden gegensätzlichen Standpunkte Kontagiosität/Heredität eingeleitet wurde. Im 19. Jh. trat durch Chevalier *Antoine Portal* (7, 15), aber vor allem durch *Laennec* (7), erneut eine starke Wende zur Antikontagiosität ein. Beide Ärzte wirkten auch noch stark auf das 19. Jh. ein.

2. Heredität - Kontagiosität.

Wissenschaftlicher Streit seit Hippokrates bis Robert Koch.

Rückblickend bleibt die deskriptive Medizin jener Zeit, die für uns auch heute noch von Wert ist. An Aktualität weniger verloren hat die Frage nach der Ätiologie der Tuberkulose. Sicherer wissen wir heute über das Tuberkelbakterium, aber in unserer Zeit ist es die Psychosomatik, die die Anfälligkeit für die Tuberkulose oft für den flachbrüstigen, hochgeschossenen Astheniker als somatisches Äquivalent psychisch/pathologischer Prozesse heranzieht. Was die Frage nach der Ätiologie der Tuberkulose anbetrifft, so ist es doch interessant, daß, solange man die Geschichte der Phthisiologie verfolgen kann, stets zwei Meinungen oder Auffassungen zur gleichen Zeit um Anerkennung rangen. Erst im 19. Jh., eigentlich erst zu Beginn des 20. Jh., wurde mit der Entdeckung des Tuberkelbakteriums durch Ro-

bert Koch dieser leidige Streit zugunsten der Kontagiositätstheorie und gegen eine einseitige Auslegung der Hereditätstheorie entschieden. (Da aber die Entwicklung der Chemotherapie bis in unsere Zeit hinein, ohne den eindeutigen Beweis eines Kontagiums nicht denkbar ist, soll die Wandlung unserer Vorstellung über die Ätiologie der Tuberkulose kurz dargestellt werden.)

Seit dem Altertum glaubten die Völker an ein Kontagium; man hielt also die Tuberkulose für ansteckend. Die ärztliche Auffassung änderte sich von Jahrhundert zu Jahrhundert, war aber von der endogenen Bedingtheit der Phthise beherrscht.

H i p p o k r a t e s (460 - 370 v. Chr.) (2, 7) z. B. erklärte die Tuberkulose für eine hereditäre Erkrankung. Aber schon A r i s t o t e l e s (384 - 322 v. Chr.) (7) fragte:

"Warum erwirbt man die Krankheit wenn man sich einem Phthisiker nähert, einem Menschen mit Ophthalmie, einem Krätzigen, warum bekommt man nicht auf die gleiche Weise die Wassersucht, die Apoplexie und so viele andere Krankheiten?"

Vom wissenschaftlich-analytischen Denken eines Aristoteles ist im 1. Jh. n. Chr. nichts mehr wiederzufinden. Zur Zeit der römischen Medizin herrschte die Theurgie. Jede Krankheit, jedes Symptom hat hier seine Gottheit. Konsequenterweise wurde in dieser Zeit die Phthisis nicht kontagionistisch verstanden. Aber schon im 2. Jh. n. Chr. bezieht G a l e n eindeutig Stellung für die Kontagiosität der Phthise. Galen gab damals schon eine ausführliche Therapie an, die in zahlreichen Punkten sehr modern anmutet. Die nächsten Jahrhunderte bringen keine neuen Einsichten. Die Diagnose bleibt unsicher, das Krankheitsbild zu wenig scharf umschrieben. Als Phthise gilt immer noch jede unaufhaltsam zum Tode führende Krankheit. Es besteht Hilflosigkeit besonders in prophylaktischer Hinsicht. Die Therapie G a l e n s (6) wird weitergeführt und von Palliativmitteln werden Erfolge verzeichnet. Es ist Girolamo F r a c a s t o r o (7, 9), der im 16. Jh. (1478 - 1553) mit erstaunlicher Schärfe als erster die Ursache der Phthise mit Sicherheit außerhalb des menschlichen Organismus sieht. Die Übertragung erfolgt durch Berührung, das Kontagium kann aber auch durch einen 'Zunder' wirken

(contactu per fomitem et ad distans). Im 2. Buch von den ansteckenden Krankheiten schreibt Fracastoro im 9. Kapitel unter anderem:

"... Es kann geschehen, daß jemand, der nicht an Katarrhen gelitten, keine Venenzerreißung erfahren, kein Geschwür an der Brust sich zugezogen, ebensowenig eine Pleuritis überstanden hat, also von jeglicher Krankheit verschont geblieben, vielmehr vollständig gesund ist, trotzdem durch den gewohnten Umgang und das Zusammenleben mit einem Phthisiker oder durch einen Zunder diese Krankheit sich zuziehen konnte. Es ist wahrhaft erstaunlich, mit welcher Zähigkeit und wie lange dieses Virus in einem Herde sich erhält, so daß man nicht selten beobachtet hat, wie Kleider, die Phthisiker getragen haben, nach Verlauf von zwei Jahren das Kontagium vermittelt haben. Dasselbe Ansteckungsvermögen haftet an den Zimmern, Betten und Fußböden, wo Phthisiker verstorben sind. Man muß annehmen, daß in einem solchen Zunder nichts anderes zurückgeblieben ist, als die Keime des Kontagiums, die aus der in der Phthise sich entwickelnden Fäulnis ausgeströmt sind. Die Keime haben eine merkwürdige Analogie: Sie sind weder für das Angesicht, für den Gaumen, noch für ein anderes Organ ansteckend, nur für die Lunge..."

Wenn man diese Zeilen liest, ist es nur schwerlich zu verstehen, daß die Entdeckung des Kontagiums fast vierhundert Jahre später erst erfolgt. Die sich daraus ergebende Nutzenanwendung für die Prophylaxe der Krankheit wird aber auch erst gut zwei Jahrhunderte später gezogen, erst im Consilium medicum de contagione tabis pulmonalis florentinum 1753, das sich auf Galen und Fracastoro stützt. Nicht ohne Interesse in diesem Zusammenhang ist das verschiedene Verhalten der Ärzte des Mittelalters und der Renaissance, sowie der Gesellschaft überhaupt, den epidemisch auftretenden Krankheiten gegenüber. Als kontagiös erkannt, ruft die Lepra nach den schärfsten Isolierungsmaßnahmen. Gegen die Pest als Schicksal, als Strafe Gottes aufgefaßt, erschienen von vorneherein weltliche Maßnahmen zur Unwirksamkeit verurteilt; deshalb wurden sie überhaupt nicht versucht. Auch die Phthisis wurde als Volksseuche empfunden und auch von gewissen Ärzten, nach Ort und Zahl wechselnd, als ansteckend gefürchtet. Trotzdem wurden keine sozialhygienischen Maßnahmen veranlaßt, auch nicht, nachdem sie von maßgebenden Vertretern der Heilkunde wie Fracastoro als ansteckend erklärt wurde. Die Einstellung, die Krankheit als unabänderliches Schicksal hinzunehmen - Gott schickt die Krankheit - erstickte über eine ganze Epoche hinweg die notwendigen Konsequenzen

der wissenschaftlichen Arbeiten eines Fracastoros. Somit hinterließen jene Generationen immer wieder ihren Kindern das tödliche Vermächtnis der Schwindsucht.

Erst als M o r g a n i n i (1682 - 1771) (10) offen gestand, er hätte kaum je eine Leiche eines an Phthise Verstorbenen seziert, aus Besorgnis vor Ansteckung, zeigte sich langsam eine Wende. Aber wieder war es Angst, die einer Bewegung den tiefsten und kräftigsten Impuls gab. War es im Mittelalter und in der Renaissance noch die Angst, Gott nicht wohlgefällig zu sein, wenn man sich als Mensch gegen seine Strafen auflehnt, so trieb nun gegen Ende des 18. Jh. die Angst vor Ansteckung ihre Blüten. Es war die Zeit der Aufklärung, die den Blick des Menschen wieder auf das Diesseitige lenkte. Der Mensch dieser Zeit fühlte sich seinem Gott nicht ausgeliefert; die Welt war ihm näher als Gott; er fühlte sich als Weltbürger, selbständig, stark auf seinen Mitmenschen ausgerichtet, mit dem er in Freiheit, in Gleichheit und in Brüderlichkeit leben wollte. Der Mensch wollte wieder gern leben und hatte Angst vor dem Tod. Nur vor diesem historischen Hintergrund ist jene Hysterie zu erklären, die zu den prophylaktischen Gruppenmaßnahmen in Neapel und Sizilien führten. Dem Charakter des Infektionsmodus aber nicht entsprechend, blieben sie trotz ihrer drakonischen Schärfe wirkungslos. Damals wurde unter Philipp IV. die Anzeigepflicht der Tuberkulose eingeführt und der Arzt wurde bei Unterlassung mit Gefängnis und bei Wiederholung mit Galeerenstrafe bedroht. Kleidung und Wohnung eines an Phthise Verstorbenen wurden verbrannt. Dieser Terror blieb - wie konnte es anders sein - nicht ohne Wirkung. Diese maßlose Überspannung hygienischer Gesetzgebung erzeugte heftige Reaktionen gegen die Ansteckungstheorie, deren erste Stimmen aus England kamen.

Ein sehr gemäßigter Antikontagionist war M o r t o n (1637 - 1698) (4, 5, 7), der Ende des 17. Jh. die erste Phthisiologie schrieb, in der er 14 Formen von Schwindsuchten beschrieb. Es ist das Verdienst Mortons erstmals in der Geschichte der Tuberkulose zwei anscheinend unvereinbare Auffassungen, was die Entstehung der Tuberkulose anbetrifft, einander angenähert zu haben. Von Mortons Phthisiologia aus wäre es wieder einmal möglich gewesen - das Mikroskop war schon ca. 100 Jahre alt - die Forschung nach dem Kontagium voranzu-

treiben, ohne den Standpunkt der Heredität aufgeben zu müssen. Aber die antikontagionistische Vorstellung hielt weiter an und war bestimmend bis ins 19. Jh. hinein.

Chevalie Antoine P o r t a l (1742 - 1832) (7), der die tuberkulöse Bourbonen-Familie ärztlich betreute, glaubte nicht an eine Ansteckung der Tuberkulose. Für ihn war die Phthise hereditär. Aber trotz dieser vorherrschenden Meinung gab es immer wieder bedeutende Ärzte jener Zeit, die ihrer Überzeugung Ausdruck verliehen und eine für die damalige Zeit unpopuläre Meinung vertraten. Ein ausgezeichnetes Dokument dafür ist eine Niederschrift der Ärztesgesellschaft Zürichs aus dem Jahre 1844 im 2. Bd. der Henle-Pfeuferschen Zeitschrift (11):

"1. 'Die Lungenschwindsucht kann unter gewissen Umständen auf Gesunde übertragen werden.'

2. 'Bei der Seltenheit der Fälle, in denen die Übertragung des Kontagiums auf andere Personen stattfindet, ist anzunehmen, daß diese Ansteckung nur unter begünstigenden Umständen erfolge, namentlich aber da, wo eine mehr oder weniger ausgesprochene Anlage vorhanden ist ...'

.....

5. 'Das Phthisis-Kontagium gibt sich nicht sogleich im angesteckten Individuum kund, sondern es bleibt, wenigstens scheinbar, einige Zeit latent, und wird erst durch neu hinzutretende okkasionele Ursachen wirksam ...'

6. 'Obgleich in medizinisch-polizeilicher Beziehung die Gelegenheit zur Ansteckung der Lungenschwindsucht nicht dem Zufall überlassen werden sollte, so muß man dabei doch mit Vorsicht zu Werke gehen, weil polizeiliche Verordnungen so sehr ins Familienleben eingreifen und einer allzu großen verderblichen Ängstlichkeit und Furcht Vorschub leisten, daher den Zweck verfehlen würden ...'."

Trotz dieser Einsicht, die auch andernorts bei manchen praktizierenden Ärzten vorhanden war, blieb die akademische Auffassung antikontagionistisch, und auch L a e n n e c (1781 - 1826) (7, 13), führender Phthysiologe seiner Zeit, der Erfinder des Stethoskops, trug seinen Teil dazu bei, daß die Menschheit noch über ein Jahrhundert warten mußte, um endlich der Tuberkulose Herr zu werden. Laennec war

einer der führenden Ärzte der Nichtansteckungstheorie. Er hatte, kraft pathologisch-anatomischer Studien nicht nur die Unheilbarkeit der Erkrankung erklärt - in Parallele zum Karzinom -, sondern auch die endogene Bedingtheit derselben. Damit hatte er die Ansteckungsfähigkeit abgelehnt, um so eigenartiger, als die Legende erzählt, er selbst habe sich die Krankheit bei einer Sektion zugezogen (12). Den aggressivsten Ausdruck fand die antikontagionistische These im Jahre 1851 in der Formulierung eines Pariser Spezialarztes, B r i c h e t e a u (14), der von der Ansteckungshypothese sagte:

"Cette conception n'a pu naître que dans l'imagination des méridionaux."

Trotz dieser Affronts bewies Jean-Antoine V i l l e m i n (1827 - 1892) (16) überzeugend die Überimpfbarkeit der Tuberkulose und tat damit einen entscheidenden Schritt in die moderne Tuberkuloselehre. Seine entscheidenden Arbeiten datieren in die Jahre 1865 - 1868. Villemins Vorläufer, z. B. S e v e l l (17), impfte schon um 1830 mit 'Tuberkelmateriale', das er lungenkranken Pferden entnommen hatte, andere gesunde Pferde. Er fand, daß 'Tuberkeleiter ebenso sicher Tuberkulose erzeugt, wie eine Kartoffel eine andere hervorbringt.' Auch Philipp Klenke (18) überimpfte mit Erfolg tuberkulöses Materiale auf Kaninchen. Trotz des Erfolges nahm aber K l e n k e weiterhin die Krebsnatur der Tuberkulose an. Der Militärarzt V i l l e m i n erklärte:

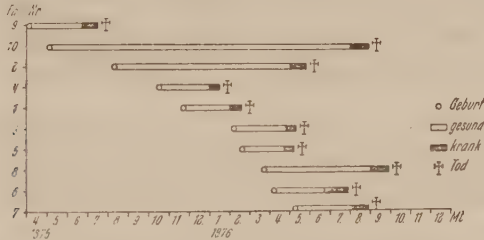
"Der phthisische Soldat ist für seinen Zimmergenossen das, was das Rotzpferd für seinen Stallgenossen ist" (7).

Immer mehr Veröffentlichungen, die eindeutig auf die Kontagiosität der Tuberkulose hinweisen, werden publiziert. So z. B. eine Mitteilung von H. R e i c h (193 aus dem Jahr 1878, der ganz einfach nur das niederschrieb, was er beobachtet hatte. Dieser Arzt bemerkte bei geburtshilflicher Durchführung einer Wendung und Extraktion mit Nachblutung:

"Daß die Hebamme S. dem leicht asphyktischen Kinde durch Aussaugen mit ihrem Mund den Schleim aus den Atemwegen zu entfernen und durch nachfolgendes Einblasen von Luft, ebenfalls mit ihrem Munde, die Atembewegungen des Kindes stärker anzuregen versuchte. Das Kind atmete bald kräftiger - und

starb 3 Monate danach an Meningitis tuberculosa." Reich findet in den Sterberegistern, daß im Verlauf von nicht ganz einem Jahr neun weitere Fälle in analogischer Weise verlaufen sind, alles Kinder aus Tbc-freien Familien, während alle von der anderen Hebamme des Ortes entbundenen Kinder gesund geblieben sind. Über die Infektionsquelle heißt es: "Die physikalische Untersuchung der Hebamme ließ mehrere Kavernen in der rechten Lunge nachweisen, mit richtigem eitrig-jauchigem Auswurf."

Ausgehend von einer sorgfältigen Beobachtung, ohne Blendung durch Theorie, trifft dieser praktische Arzt das Richtige. Es ist die erste Arbeit ihrer Art, die, knapp zwei Seiten umfassend, mit klinischer Sicherheit die Infektiosität der Tuberkulose beim Menschen beweist. Dieses einzigartige 'Experiment' der Natur ist also von Reich in seiner ganzen Tragweite klar erfaßt worden. Eine graphische Darstellung der Beobachtung Reichs wirkt überaus eindrucksvoll und zeigt zwingend die Richtigkeit seiner Ausführungen über die Übertragung und damit Übertragbarkeit der tuberkulösen Infektion.



Infektion von 10 Neugeborenen durch tuberkulöse Hebamme in einer Kleinstadt von 1300 Einwohnern innerhalb von 1,5 Jahren. Sämtliche Kinder gestorben an Meningitis tuberculosa.

Doch alle diese Entdeckungen und Beobachtungen fielen auf einen Tiefpunkt, ja einen Nullpunkt der kontagionistischen Auffassung, standen also in schroffem Widerspruch zur herrschenden Meinung. All diese deutlichen Aussagen vermochten nicht den Panzer der Vorurteile dieser Zeit zu durchschlagen, die herrschende Meinung war trotz Villemin bis zu Robert Koch (1882) immer noch antikontagionistisch.

Daß diese schlichten wissenschaftlichen Fakten so wenig Resonanz fanden, war aber auch der um 1865 einsetzenden Heilstättenbewegung zuzuschreiben. Deutlich empfindet der damals wohl kritischste Kliniker deutscher Sprache N a u n y n den irrationalen Gehalt dieser Bewegung, wenn er schreibt:

"Jeden Widerstand mit sich fortreißend, unaufhaltsam dem Ziele zustrebend. Für ein Unternehmen, welches so glänzend siegt, darf man wohl das Wort gelten lassen, daß es gut ist, weil es siegreich ist." (28)

Im Mittelpunkt dieser Bewegung war Herrmann B r e h m e r (1826 - 1899) (21), der 1856 die Tuberkulose für heilbar erklärte und die Freiluft-Liegekur begründete. Bremers Theorien wurzelten in der damals so herrschenden sogenannten physiologischen Heilkunde W u n d e r l i c h s, G r i e s i n g e r s, usw.. Brehmer stützte sich vor allem auf R o k i t a n s k y, wenn er etwa noch 1887 - fünf Jahre nach der Entdeckung des Tuberkelbakteriums durch Koch - sagte:

"Was lehrte man ehe der Tuberkelbazillus entdeckt wurde?: Kleine Lungen sind immun gegen Tuberkulose, der phythische Habitus charakterisiert sich durch große, voluminöse Lungen neben kleinem Herzen."

Brehmer und auch D e t t w e i l e r (22), ein Schüler Brehmers, glaubten fest an das, was sie die 'immune Orte' nannten, Orte, wo Phthise nicht vorkommen kann, wo sie infolgedessen heilen muß.

Trotz dieses sehr unwissenschaftlichen theoretischen Hintergrundes tat in dieser Zeit die Therapie der Tuberkulose einen gewaltigen Schritt nach vorne. Für viele der Geretteten erschien es wie ein Wunder. Wunder, die bald der freien Luft, bald der Besserung der Zirkulation, bald der Zunahme der roten Blutkörperchen zugeschrieben wurden. Es dauerte kein Jahrzehnt bis die Massenbewegung zur Gründung der Volksheilstätten einsetzte.

Aber unbeirrt, abseits der lautstarken Heilstättenbewegung, arbeiteten jene Männer weiter, die fest von der Kontagiosität der Tuberkulose überzeugt waren. Sie suchten das Kontagium; hatte man erst den Krankheitsüberträger, konnte man als nächsten Schritt die Ver-

hinderung seines Wachstums und somit seiner Ausbreitung im menschlichen Organismus anstreben.

Sollte vielleicht der französische Arzt Broussais (1772 - 1838) (23, 24) schon so ähnlich gedacht haben, jener Mediziner, der die Tuberkulose zu den Entzündungskrankheiten zählte? Broussais verbrauchte in einem Jahr in seiner Klinik hunderttausend Blutegel (1818). Sie wurden den Patienten nicht mehr einzeln angesetzt, sondern gleich im Gefäß über sie gestülpt. Frankreich führte im Jahre 1827 33 Millionen Blutegel ein. Sicher beabsichtigte Broussais mit den Blutegeln einen Aderlaß bei den Patienten. Aber warum machte er das mit Blutegeln? Könnte er nicht auch daran gedacht haben, daß eben jene Blutegel aus den dreistrahligen Wunden, die sie den Menschen zufügen, nicht nur das Blut heraussaugen, sondern auch ein Agens hineinspritzen, das gegen die Entzündung, also gegen die Tuberkulose gerichtet sein soll? Wäre dies so gewesen, die Geburtsstunde des Prinzips der Chemotherapie hätte geschlagen. Aber diese Überlegungen bleiben Spekulation.

Weit von der Spekulation entfernt waren die Kontagionisten. 1870 bewies A. Gerlach (25) die Infektiosität tuberkulös infizierter Milch. 1871 beschrieb O. Schueppel (26) drei Zelltypen im Tuberkel: Epitheloide Zellen, Riesenzellen, Lymphozyten; und 1872 L. Armanni (27) die Spezifität und Infektiosität von tuberkulösem Käsematerial. 1873 erzeugte Edwin Klebs (28) (1834 - 1913) bovine Tuberkulose in Fütterungsversuchen.

Und was macht im gleichen Jahr die Pariser Fakultät? Sie erteilt einen Preis von frs. 10.000 an Pidoux (7), der eine Arbeit über die Nichtübertragbarkeit der Phthise veröffentlichte. Diese Ehrung durch eine anerkannte Institution des wissenschaftlichen Lebens muß zwar wie ein Schlag ins Gesicht auf die Kontagionisten gewirkt haben, aber wahrscheinlich waren sie sich ihrer Sache sicher, bald der Welt das Kontagium, den Keim, den Erreger, präsentieren zu können.

Dies tat dann Robert Koch 1882 (29, 30, 31) vor der Physiologischen Gesellschaft in Berlin, die unter dem Vorsitz von Du Bois-Reymond tagte. Hier verkündete er die Entdeckung des Tuber-

kelbazillus. Die Erreger finden sich in allen Produkten der Krankheit, sie lassen sich rein züchten. Mit den Reinkulturen kann eine Tuberkuloseerkrankung erzeugt werden.

Aus der Mitteilung vom 24. März 1882 einige wichtige Stellen:

"Um zu beweisen, daß die Tuberkulose eine durch die Einwanderung der Bazillen veranlaßte und in erster Linie durch das Wachstum und die Vermehrung derselben bedingte parasitäre Krankheit sei, mußten die Bazillen vom Körper isoliert, in Reinkulturen so lange gezüchtet werden, bis sie von jedem etwa noch anhängenden, dem tierischen Organismus entstammenden Krankheitsprodukt befreit sind, und schließlich durch die Übertragung der isolierten Bazillen auf Tiere dasselbe Krankheitsbild der Tuberkulose erzeugt werden, welches erfahrungsgemäß durch Impfung mit natürlich entstandenen Tuberkelstoffen erhalten wird

Alle diese Tatsachen zusammengekommen berechtigen zu dem Ausspruch, daß die in den tuberkulösen Substanzen vorkommenden Bazillen nicht nur Begleiter des tuberkulösen Prozesses, sondern die Ursache desselben sind, und daß wir in den Bazillen das eigentliche Tuberkelvirus vor uns haben."

Am 10. April erschien die 'Ätiologie der Tuberkulose'.

Es war als Gewinn für die Wissenschaft anzusehen, daß es zum ersten Mal gelungen war, den vollen Beweis für die parasitäre Natur einer menschlichen Infektionskrankheit, und zwar der wichtigsten von allen, vollständig zu liefern.

III. GESCHICHTE DER ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE DER TUBERKULOSE

Kochs Erfolg hat ungeheures Aufsehen erregt, nicht nur wegen der Entdeckung des Bazillus, sondern weil Beobachtungen vorlagen, die dem Verständnis der damaligen Zeit größte Schwierigkeiten bereiteten, nämlich: "Das einheitliche Virus ist imstande, im Organismus strukturell so grundverschiedene pathologische Erscheinungen hervorzurufen, wie den Tuberkel und den Käseherd." Diese Feststellung war fast ebenso wichtig wie die Entdeckung des Erregers und für die meisten mit der Materie Vertrauten sogar noch erstaunlicher.

War nun die erste Schlacht der Kontagionisten erfolgreich geschlagen, so bedeutete dieser Sieg für den Patienten, für den Tuberkulosekranken, zunächst noch gar nichts. Der Kranke wollte ja geheilt werden und heilen konnte Robert Koch noch nicht. Hier endet die wechselvolle Geschichte der Ätiologie der Tuberkulose und beginnt die Geschichte der Chemotherapie der Tuberkulose.

1. Tuberkulin, das erste Antituberkulostatikum.

Anfang und Ende der Tuberkulinära.

Die Neunzigerjahre brachten größte Hoffnung, der unmittelbar tiefste Enttäuschung folgte. Koch extrahierte das 'Tuberkulin' aus den Bazillen und empfahl es als Heilmittel. Koch berichtete darüber (31, 32, 33):

"Alle Untersuchungen über Tuberkulose sind, wie jeder, der damit experimentiert, zur Genüge erfahren hat, sehr langwierig. So sind auch meine Versuche mit diesem Stoff, obwohl sie mich bereits fast ein Jahr beschäftigen, noch nicht abgeschlossen, und ich kann über dieselben nur soviel mitteilen, daß Meerschweinchen, welche bekanntlich für die Tuberkulose außerordentlich empfänglich sind, wenn man sie der Wirkung einer solchen Substanz aussetzt, auf eine Impfung mit Tuberkulosevirus nicht mehr reagieren, und daß bei Meerschweinchen, welche schon in hohem Grade an allgemeiner Tuberkulose erkrankt sind, der Krankheitsprozeß vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne daß der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachteilig beeinflusst wird."

Kochs Folgerung war: Die Bakterien können durch das Tuberkulin im lebenden Körper unschädlich gemacht werden.

Es folgten Kochs "Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose", ein schicksalschwerer Titel und Inhalt, wenn wir lesen:

"Nach diesen Erfahrungen möchte ich annehmen, daß b e g i n n e n d e Phthisis mit S i c h e r h e i t zu heilen ist. Teilweise mag dies auch noch für die nicht zu weit fortgeschrittenen Fälle gelten."

Der durch diese Aussage und ihre Folgen aufgepeitschte 'Tuberkulin-sturm' bedeutete eine weitere faszinierende Episode in der Geschichte der Tuberkulose. Robert Koch erklärte:

"Die Heilung geht in einer Weise vor sich, daß das kranke Gewebe schon nach einer ausreichenden Injektion unmittelbar abstirbt und als tote Masse später abgestoßen wird. An anderen Stellen scheint mehr ein Schwund oder eine Schmelzung des Gewebes einzutreten, welche, um vollständig zu werden, wiederholter Einwirkung des Mittels bedarf.....

... Die Symptome, welche nach der Injektion von 1,25 ccm beim Menschen entstehen, habe ich an mir selbst nach einer am Oberarm gemachten Injektion erfahren; sie waren in Kürze folgende: Drei bis vier Stunden nach der Injektion Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Atembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Übelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis 39,6° C; nach etwa 12 Stunden ließen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an, ebensolange Zeit blieb die Injektionsstelle ein wenig schmerzhaft gerötet."

Man muß sich vergegenwärtigen, was es heißt, wenn der Entdecker des Erregers der jahrtausendealten, bis vor kurzem noch für unheilbar gehaltenen Krankheit, diese unvermittelt für heilbar erklärt durch das von ihm hergestellte Tuberkulin.

In der damaligen Zeit gab es, wenn man vom Chinin bei Malaria und der Salizylsäure beim akuten Gelenkrheumatismus absieht, keine In-

fektionskrankheit, die unmittelbar in ihrem Wesen angegriffen werden konnte. Und nun kam dieses Tuberkulin, ein durchaus neuartiges Prinzip, streng spezifisch wirkend, von ungeahnter Intensität der Wirkung in kleinsten Dosen, wie sie der damaligen Heilkunde kaum vorstellbar waren.

Unter dem Druck von Publikum und Ärzteschaft kam das Mittel in Eile und Hast zur Anwendung. Nach kurzer Zeit schon hagelte es an Mitteilungen darüber. Ab November 1890 allgemein zugänglich, hatte das Tuberkulin schon im Jahr 1891 die ersten schweren Schädigungen zu verzeichnen, nachdem vorher über zahlreiche Erfolge berichtet worden war. Die Berliner Gesellschaften diskutierten 1891 fast nur noch eine Frage: Erfolg oder Mißerfolg der Tuberkulintherapie.

Als düsterer Warner trat Virchow (34) auf. Seine negative Einstellung dem Tuberkulin gegenüber gründete sich auf zwei Momente, die eigene theoretische Auffassung vom tuberkulösen Geschehen einerseits und die durch das Tuberkulin verursachten Todesfälle andererseits.

Die Tatsache kann nicht bestritten werden, daß neben augenfälligen Besserungen und Heilungen eine größere Zahl von Verschlimmerungen zu verzeichnen waren. Den Besserungen standen Todesfälle an akuter Dissemination sowie an käsiger Pneumonie gegenüber. Allzu enthusiastisch, in allzu großer Hast kam das Mittel zur Anwendung; viel zu hoch dosiert, vor allem in viel zu rasch folgenden Injektionen, so daß viele Patienten in wenigen Wochen bis zu 500 mg und mehr erhalten hatten.

Vollständige Unkenntnis der Größenordnungen der Wirkung eines solch spezifischen Extraktes, sowie die absolute und relative Überdosierung brachten das Tuberkulin in kurzer Frist in Mißkredit. Sehr viel vorsichtiger angewendet, gewann die Tuberkulintherapie ab 1906 langsam wieder an Bedeutung (S a h l i).

Koch und Virchow standen einander schicksalhaft gegenüber. Keiner konnte von der ihm bestimmten Bahn abweichen. Der Chor der Ärzte, bald begeistert, bald gedämpft vermittelnd, fand das erlösende Wort nicht.

Es bleibt die d i a g n o s t i s c h e Bedeutung des Tuberkulins. Die Reaktion zeigt einen stattgehabten Kontakt mit Tuberkelbazillen an, ergänzt also heute in der Individualmedizin das Röntgenbild und hat in der G r u p p e n m e d i z i n e p i d e m i o l o g i s c h größte Bedeutung erlangt.

Die Jahre 1900 - 1940 waren eigentlich durch eine Resignation gekennzeichnet, was die Chemotherapie der Tuberkulose anbelangt. Nach so langem Ringen wußte man jetzt war um das Kontagium, aber es zeigten sich keine ausreichenden Möglichkeiten, diesen Erreger tödlich zu treffen. Der Jäger hatte zwar endlich das Raubtier erspäht, es war zum Greifen nahe, aber er hatte keine wirksame Waffe in der Hand. Das Tuberkulin erwies sich fast wie eine Falle, aus der man sich stark angeschlagen gerade noch befreien konnte.

2. Erste chemotherapeutische Versuche im Kampf gegen die Tuberkulose.

Die Chirurgie nutzte diese Zeit und rückte in den Vordergrund, was die Therapie der Tuberkulose anbetraf. Die Lungenresektion wurde bereits im 19. Jh. vereinzelt durchgeführt, z. B. bei einem 18jährigen Mädchen wegen eines Sarkoms durch K r ö n l e i n (7). Erst durch die neuen Methoden der Thoraxchirurgie, die 1904 von S a u e r b r u c h (35) entwickelt wurden, konnte die Resektionschirurgie Fortschritte erzielen. Was in dieser Zeit bis zur Entdeckung der spezifischen Therapie an Medikamenten hinzugekommen ist, hat nur sehr bedingten Wert. Es wären zu nennen, das immer wieder entdeckte Quecksilber, das schon 1733 von D e s a u l t (7) eingeführt wurde. Auch Digitalis kam durch P i e r y (7) und M i c h e l (1923) gegen die Tuberkulose wieder zur Anwendung, nachdem dieses schon 1535 von F u c h s (7) empfohlen worden war.

1932 wurden die Sulfonamidverbindungen in die Therapie der Infektionskrankheiten eingeführt und sofort auch für die Therapie der Tuberkulose versucht (M i e t s c h und K l a r e r (36, 37)). Von Bedeutung war auch die Goldtherapie, von der immer wieder vereinzelt Erfolge berichtet wurden. P. M a r t i n und A. R o s e n d a h l (38) prüften nun ca. 140 klinische Arbeiten mit

Sanocrysin (ein anorganisches Goldpräparat - Natriumaurothiosulfat mit einem Goldanteil von 37 %) und kamen 1940 zu folgendem Ergebnis:

"Von 140 Arbeiten über die Sanocrysinbehandlung der Lungentuberkulose, die in bezug auf ihre methodische Zuverlässigkeit bzw. auf ihre Beweiskraft geprüft wurden, erwiesen sich nur 8 Arbeiten als einwandfrei.

Bei den methodisch ganz ungenügenden Arbeiten kommen die Autoren fast immer zur Anerkennung einer günstigen Heilwirkung des Sanocrysin. Bei fortschreitender methodischer Kritik wird eine Heilwirkung öfter abgelehnt. Von den wenigen 8 Arbeiten, die methodisch als wirklich gut, zuverlässig und als beweiskräftig anzuerkennen sind, kommt keine einzige zu einer Anerkennung einer Heilwirkung des Sanocrysin.

Toxische Nebenwirkungen unter Sanocrysin sind sehr häufig beobachtet worden. Einen Zusammenhang zwischen Dosierung und therapeutisch günstiger und ungünstiger Wirkung kann aus den Arbeiten nicht entnommen werden."

Z u s a m m e n f a s s u n g : Jedes Chemotherapeutikum, das als Waffe gegen das Mycobacterium tuberculosis eingesetzt wurde, hat bis 1940 versagt. Und doch waren manche Ärzte, so zeigt es die Geschichte, manchmal ganz nahe jener 'Wunderdroge', die erst in unserer Zeit entdeckt wurde und die endlich der Tuberkulose ihren Schrecken nehmen konnte.

Da gab es den Arzt A n d r o m a c h o s (7), den Leibarzt Neros, der aus vielem Zeug den sogenannten Theriac braute. Dieser Theriac bestand aus einer großen Zahl (50 und mehr) von Ingredienzien, vor allem aus Vipernfleisch. Es ist möglich, daß durch Verschimmelung der Präparate 'Antibiotika' entstanden sind, die eine gewisse bakteriostatische Wirkung entfaltet haben, was auch die sehr wechselnd gepriesene Heilkraft erklären würde. Ebenso nah war, wenn man die späteren Arbeiten des Bodenbakteriologen W a k s m a n (39, 40, 41, 42) liest, auch der Arzt B a g l i v i (7), der seinen Patienten nur den Erdgeruch des durch den Pflug frisch aufgewühlten Ackers empfahl. Möglicherweise schon auf der neuen Lehre Kochs basierend hatte C a n t a n i (1885) den ersten Antibioseversuch auf dem Gebiet der Tuberkulosebehandlung unternommen. Er ließ Kranke mit offener Infektion saprophytische Bakterien einatmen. Über die Erfolge wissen wir leider wenig. 1894 schon zeigte P r u d d e n (44), daß Kulturen von Mycobacterium tuberculosis nicht nur von

Streptococcus-pyogenes-Kulturen, sondern auch von sterilen Kulturfiltraten desselben gehemmt werden, daß also Streptococcus pyogenes antibiotische Stoffe erzeugt. Diese Versuche wurden 1910 - 1913 von R a p i n (44, 45) und V a n d r e m e r (46) auf breiterer Basis bestätigt, wobei schon Vandremmer die gute antibiotische Wirkung von Aspergillus fumigatus gegen Tuberkelbakterien auffiel. Da nun um diese Zeit (um 1910) durch U h l e n h u t h und Paul E h r l i c h (36) durch die reine Chemotherapie eine vollkommen neue Ära der Arzneimittellehre anbrach, soll doch zunächst die Geschichte der antibiotischen Therapie von der reinen Chemotherapie getrennt werden. Nach 1945 ist dies nicht mehr sinnvoll. Viele Antibiotika, die früher nur aus den Mikroorganismen isoliert wurden, können von da an auch auf rein synthetischem Wege hergestellt werden.

3. Entwicklung der antibiotischen Tuberkulosetherapie.

F l e m i n g machte 1929 eine Beobachtung, an die er sich erst später wieder erinnerte. Eine Beobachtung, der er zunächst wenig Bedeutung zugeschrieben hatte, daß nämlich in der Umgebung einer Penicilliumkolonie, die seine mit Staphylokokken beimpften Agarplatten verunreinigt hatte, keine Staphylokokken wuchsen. In Zusammenarbeit mit C h a i n und F l o r e y gelang es ihm dann später, den Wirkstoff als "Penicillin" zu isolieren. Aber schon vor 1929, nämlich im Jahre 1919, isolierte W a k s m a n aus dem Erdboden eine neue Untergruppe der Strahlenpilze, die Streptomyceten, und niemand ahnte, daß knapp 25 Jahre später aus denselben die Gewinnung einer therapeutisch wirksamen Substanz gelingen würde. Inwiefern konnte den Bodenbakteriologen und Bodenhygieniker dieses Problem interessieren? Dies wird verständlich, wenn wir uns die Frage vorlegen: 'Wie verhält sich das Mycobacterium tuberculosis im Boden, wenn es über Auswurf oder Fäzes tuberkuloseinfizierter Menschen und Tiere dahin gelangt?' Es ergab sich dabei eine erstaunliche Lebensfähigkeit der Tuberkelbakterien in sterilem oder in sonst sterilem, nur mit einer Bakterienart infiziertem Boden. Diese Verhältnisse änderten sich, sobald die normale Bodenflora in Aktion treten konnte. Dann verschwand das Mycobacterium tuberculosis sehr

rasch, allerdings - und das war für die ganze weitere Forschung entscheidend - nur unter bestimmten mikrobiologischen Voraussetzungen.

Über die Widerstandsfähigkeit der Tuberkelbakterien geben die Versuche von W i l l i a m s und H o y (47) besonders interessanten Aufschluß. Diese Autoren veröffentlichten im Jahre 1930 ihre Versuche, nach denen der Typus bovinus im Kuhmist in den Boden gebracht über 200 Tage, in fließendem Wasser über ein Jahr, im Sputum, das im Dunkeln aufbewahrt, auch völlig ausgetrocknet, 300 Tage am Leben bleibt. In sich zersetzendem Sputum dagegen, d. h. unter dem antibiotischen Einfluß anderer Mikroorganismen, sind Tuberkelbakterien nach 25 Tagen nicht mehr nachzuweisen. In Kuhexkrementen blieben Tuberkelbakterien mehrere Monate auf Weidegrund lebensfähig, aber nur im Winter, Frühling und Herbst, im Sommer dagegen nur für kurze Zeit, da sie dem Einfluß von Licht und Wärme rasch erlagen. Hier handelte es sich also nicht um antibiotische, sondern um physikalische Einflüsse, welche im Sinne der Sterilisation wirkten.

Welche häufig am Boden vorkommenden Mikroorganismen wirken nun vor allem tuberkulostatisch? Es sind dies hauptsächlich Schimmelpilze, in erster Linie *Aspergillus fumigatus* - erinnern wir uns an Vandremmer 1913 - und verschiedene *Actinomycetes*-Arten, aber auch andere Pilze.

1944 isolierte W a k s m a n (39, 40, 41, 42) das Streptomycin als ein Stoffwechselprodukt des *Streptomyces griseus*, das erste Spezifikum gegen das Tuberkelbakterium mit bakteriostatischer Wirkung. Robert Koch war nun schon 34 Jahre tot und konnte nicht mehr miterleben, wie der entscheidende Schlag gegen die Volksseuche Tuberkulose geführt wurde. Aber versuchen wir, uns in jene Zeit zurückzusetzen, versuchen wir, einen historischen Augenblick gedanklich nachzuvollziehen und betreten wir im Jahre 1947 an einem Sommertag in Begleitung eines kleinen, freundlichen Herrn die Klinik und hören diesen Herrn sagen: "My name is Waksman". "Streptomycin?" "Yes, that's me". "Sie kommen gerade im richtigen Augenblick. Wir können Ihnen unseren ersten mit Streptomycin geheilten Fall von Meningitis tuberculosa vorstellen." Waksman und der Geheilte reichen sich zu Tränen gerührt die Hand und alle, die um das Krankenbett herumstehen, fühlen: 'Eine neue Ära in der Tuberkulosebehandlung hat begonnen'.

Im Verlauf des Jahres 1944 und zu Beginn des Jahres 1945 berichtete H e i l m a n n (48, 49, 50) über seine Ergebnisse der Streptomycin-Behandlung bei experimenteller Tularämie, Weillscher Erkrankung, Rückfallfieber u. a.. Der erste Bericht über die klinische Verwendung des Streptomycins erschien im Mai 1945 von R e i m a n n und Mitarbeitern (51). Es handelte sich um 5 Patienten die an Typhus erkrankt waren und mit Streptomycin behandelt wurden. Bald darauf berichteten H e r r e l l und N i c h o l s (52) im November 1945 über 45 Patienten, die wegen verschiedener Erkrankungen nicht-tuberkulöser Art ebenfalls mit Streptomycin behandelt worden waren. Nachdem die antibakterielle Wirkung des Streptomycins gegenüber dem Mycobacterium tuberculosis, typus humanus, durch Untersuchungen in vitro von S c h a t z und W a k s m a n (53, 54) festgestellt worden war, begannen im April 1944 F e l d m a n n und H i n s h a w (55, 56, 57) bei der experimentellen Tuberkulose zu erproben und berichteten darüber im Dezember 1944. Als diese Untersuchungen eine deutlichere Wirksamkeit des Streptomycins ergaben, als alle bisher versuchten Chemotherapeutika, begannen sie mit ihren ersten Behandlungsversuchen bei der menschlichen Tuberkulose. Diese ersten Ergebnisse wurden von den genannten Autoren im September 1945 und dann im September und November 1946 veröffentlicht. In der Folge erschienen rasch nacheinander zahlreiche Publikationen über Ergebnisse, die mit Streptomycin sowohl bei nichttuberkulösen als auch bei tuberkulösen Erkrankungen erzielt worden waren.

Streptomycin kam nun zum Einsatz und in kurzer Zeit errang sich dieses Medikament einen hervorragenden Platz in der gesamten Medizin. Streptomycin wurde im besonderen gegen die Tuberkulose erfolgreich angewandt. Bald ließ sich sagen, daß das Antibiotikum zwar kein Allheilmittel gegen die tuberkulöse Erkrankung darstellte, daß es aber die darauf gesetzten Erwartungen im großen und ganzen doch erfüllte, wenngleich sich die ersten, allzu optimistischen Beurteilungen seines antituberkulösen Effekts nicht voll bestätigten und im Laufe der Zeit einer objektiven Kritik weichen mußten. Der Widerhall, den Streptomycin in der medizinischen Welt gefunden hatte, spiegelte sich am ehesten in der riesigen Zahl von Veröffentlichungen über Behandlungsergebnisse wider. Als Mittel der Wahl wurde nun Streptomycin bei allen Tuberkuloseformen angewandt und bald kristallisierte sich

heraus, daß nicht alle Tuberkuloseformen gleich gut auf das Medikament ansprachen. Gewisse Formen blieben überhaupt unbeeinflußt. Die Erfolge bei Säuglingen und Kleinkindern waren wesentlich geringer als in späteren Lebensjahren. Seine historische Bedeutung wird immer bleiben, daß mit seiner Hilfe erstmals Erkrankungen an Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose geheilt werden konnten.

1952 fassen Martischinig und Ruziczka (58) in ihrem Büchlein 'Die Tuberkulose im Säuglingsalter' alle wichtigen Erfahrungen und Veröffentlichungen, was die Chemotherapie im Kindesalter zu jener Zeit anbetraf, zusammen. Sie schrieben unter anderem über Streptomycin:

".... Miliartuberkulosen sind wesentlich besser zu beeinflussen. Infiltrate bilden sich nur langsam zurück, in vielen Fällen erst dann, wenn sich Blut-senkungsgeschwindigkeit, Temperatur etc. normalisiert haben. Streuungen gehen rascher zurück (Kundratitz bei der Ersten Österreichischen Tuberkulose-tagung 1951). Salzer berichtet über gute Besserung von fistelnden Knochentuberkulosen durch Streptomycin bei Kindern

... Im Verlauf der Tuberkulosebehandlung mit Streptomycin haben sich verschiedene Probleme ergeben, die von grundlegender Bedeutung für den Erfolg der Medikation sind. Die wichtigsten davon stellen die Toxizität dieses Mittels und die Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien gegen Streptomycin dar.

Die toxischen Schäden betreffen in erster Linie den achten Hirnnerv mit seinen Ästen, dem Ramus vestibularis und Ramus cochlearis, wobei der vestibuläre Teil viel häufiger betroffen wird. Im allgemeinen sind diese Schäden leichten Grades und bilden sich nach Absetzen des Medikaments wieder zurück. Die Schädigung des cochlearen Teils ist seltener und am Beginn ebenfalls rückbildungsfähig. Sie treten erst einige Wochen nach Behandlungsbeginn auf und sind bei langdauernder Medikation häufiger. Warum es überhaupt zu toxischen Wirkungen kommt, ist noch ungeklärt, einerseits werden Verunreinigungen angeschuldigt, andererseits das Streptomycin selbst dafür verantwortlich gemacht.

Neben diesen toxischen Erscheinungen sind noch andere, wie leichte Exantheme zu erwähnen. Diese können morbilliform, scarlatiniform, wie ein Serumexanthem aussehend oder auch ganz uncharakteristisch sein. Sie sind wohl Ausdruck eines allergischen Geschehens, führen im allgemeinen zu keinen schwereren Störungen und gehen meist in kurzer Zeit wieder vorüber.

Ob Störungen, welche bei der Meningitis tuberculosa auftreten und sich in Blindheit, psychisch abnormen Verhalten, Sprachstörungen, Charakterveränderungen usw. äußern können, mit der Streptomycinwirkung zusammenhängen oder von der Grundkrankheit verursacht werden, ist nicht sicher zu klären. Wir messen der Grundkrankheit größere Bedeutung zu.

Das zweite bedeutungsvolle Problem ist die Streptomycinresistenz gewisser Tuberkelbakterien, weil sich dadurch die Frage erhebt, ob es nach Feststellen solcher Bakterien noch viel Sinn hat, die Therapie fortzusetzen. Resistente Stämme treten besonders bei der chronischen Tuberkulose und bei längerer Behandlungsdauer, seltener bei den akuten Formen auf. Regelmäßige Resistenzkontrollen sind notwendig, da es nutzlos erscheint, bei Auftreten von resistenten Stämmen die Behandlung mit diesem Medikament fortzusetzen.

Bald nach der Entdeckung von Streptomycin tauchten neue Medikamente auf, denen man ebenfalls eine antituberkulöse Wirkung zusprach. Diese Arzneien hatten aber eine gänzlich andere Entwicklung als Streptomycin. Diese Mittel wurden nicht aus Pilzen, Bakterien oder höheren Pflanzen isoliert, sie wurden in den Chemie-Laboratorien synthetisiert. Wir kommen damit zur Geschichte der reinen Chemotherapie.

4. Die Chemotherapie der Tuberkulose als Fortentwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen.

Um 1900 wurde die Chemotherapie der Infektionskrankheiten in Frankfurt a. Main geboren. Damals stellten U h l e n h u t h (36), Paul E h r l i c h (36) und noch andere Forscher die chemotherapeutische Wirksamkeit von gewissen Arsenverbindungen fest. Aber erst durch die konsequenten Arbeiten von Paul Ehrlich wurde gezeigt, daß man auch beim Menschen eine gefürchtete Infektionskrankheit, die Syphilis, nicht nur wie bisher symptomatisch, sondern auch kausal in einer bis dahin unvorstellbaren Weise erfolgreich behandeln konnte. Diesem Anfang folgten als Höhepunkte die chemotherapeutischen Erfolge bei tropischen Protozoenerkrankungen, die Heilung der Schlafkrankheit durch GERMANIN (R o e h l und Mitarbeiter (36)), die großen therapeutischen Erfolge in der Malariabekämpfung durch PLASMOCHIN, ATEBRIN, RESORCHIN u. a..

Die Chemotherapie der akuten bakteriellen Infektionen, deren Möglichkeit sowohl Paul Ehrlich als auch Emil von Behring noch bezweifelten, wurde 1932 durch die Entdeckung der Heilwirkung der Sulfonamide eingeleitet. Im Dezember 1932 wurde in einem Versuch an der streptokokkeninfizierten Maus die Heilwirkung bestimmter sulfonamidhaltiger Verbindungen entdeckt, die von F. M i e t s c h (36) und J. K l a r e r (36) für chemotherapeutische Zwecke hergestellt worden waren. Sulfonamide kannte man zwar seit langem und verwendete sulfonamidhaltige Azofarbstoffe für textilfärberische Zwecke. Auch das Ausgangsprodukt für fast alle therapeutisch wertvollen Sulfonamide, das p-Aminophenylsulfonamid war schon seit langem bekannt; es war 1906 von G e l m o (36) in Wien hergestellt worden. Aber niemand hatte bisher therapeutische Eigenschaften in diesen Stoffen vermutet oder gar beobachtet. Das erste wirksame Sulfonamid mit einer eindeutigen Wirkung am infizierten Tier, das allen bisher bei septischen Infektionen verwendeten Silber-, Gold- und auch anderen Metallverbindungen hoch überlegen war, war das PRONTOSIL, das 4-Sulfonamid-2,4-diaminoazobenzol. Am 15. Februar 1935 wurde über die experimentellen Befunde und zugleich über die ersten bei Streptokokkeninfektionen des Menschen mit PRONTOSIL erzielten Erfolge in der DMW ausführlich berichtet.

Das Hauptverdienst in der Fortentwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose ist G. D o m a g k (36, 60, 61, 63) zuzuschreiben, der bei einer systematischen Prüfung der bei verschiedenen bakteriellen Infektionen so wirksamen Sulfonamide erkannte, daß sulfathiazol- und sulfathiodiazolhaltige Sulfonamide eine Sonderstellung einnahmen, indem sie nämlich zusätzlich eine tuberkulostatische Wirkung entfalteten. Von letzteren ausgehend kamen R. B e h n i s c h, F. M i e t s c h und H. S c h m i d t (37, 62, 63) zur Herstellung der wirksameren Thiosemicarbazone, mit denen es schließlich gelang, die entstellende Hauttuberkulose, den Lupus, zu heilen.

5. Die Tuberkulosesituation im Nachkriegsdeutschland.

Der Einsatz von Thiosemicarbazon, dem ersten synthetischen Tuberkulostatikum.

1958 schrieb Domagk (36) in der Münchner Medizinischen Wochenschrift in dem Artikel "Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 2" Jah-

ren und Ausblick in die Zukunft" unter anderem:

".... Ich erinnere mich noch sehr wohl des Widerstandes, als wir auf Grund unserer experimentellen Befunde, die wir 1943 und 1944 mit den Thiosemicarbazonen erhoben hatten, die chemotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten einer menschlichen Lungentuberkulose vorerst nur theoretisch diskutierten. Selbst als wir den Erweis erbrachten, und zwar 1946, daß mit Thiosemicarbazonen allein durch orales Einnehmen ein Hautlupus zu heilen war, daß schwerste Darmtuberkulosen durch Einnehmen von Tabletten in aller kürzester Zeit ihre heftigen Beschwerden verlieren konnten, hielt man eine Behandlung und Heilung der Lungentuberkulose noch für ausgeschlossen, auch noch dann, als mit dem von W a k s m a n und F e l d m a n in den USA entdeckten Streptomycin die ersten Patienten mit Meningitis tuberculosa geheilt worden waren.

Die ersten Kliniker, die den günstigen Einfluß der Chemotherapie durch CONTEBEN auch auf die Lungentuberkulose als eindeutig gesichert hinstellen konnten, waren F. K u h l m a n n (65), Ph. K l e e (66) und L. H e i l m e y e r (64)."

Um diese Zeilen in ihrer ganzen Tragweite verstehen zu können, muß man sich jene Zeit ins Gedächtnis zurückrufen. Es war kurz nach dem 2. Weltkrieg und die Tuberkulose bedrohte Deutschland in einem Ausmaß, wie es bisher unbekannt, ja unvorstellbar war. Allein im Land Schleswig-Holstein schätzte man die Zahl der Behandlungsbedürftigen auf mindestens 40.000, die der Offen-Tuberkulösen auf etwa 12.000. In den Großstädten waren die Verhältnisse noch katastrophaler. D e g k w i t z (67) gab allein für Hamburg folgende Zahlen an: 46.000 Patienten mit offener Tuberkulose und 150.000 Behandlungsbedürftige, für die aber nur 12.000 Heilstättenbetten zur Verfügung standen. Die Kranken mußten 5 Monate und länger warten, ehe sie aufgenommen werden konnten.

Wieder kann man G. D o m a g k (67) zitieren, der 1948 in einem Artikel über die experimentellen Grundlagen einer Chemotherapie der Tuberkulose eingangs schrieb:

"Wenn wir allein die Sterbefälle an Tuberkulose betrachten, sehen wir das Ausmaß der Katastrophe noch nicht, noch sind wir durch die Zahlen der Toten bei Luftangriffen an anderes gewöhnt. Aber einmal müssen wir diesen

grauenvollen Maßstab ja ablegen und wieder zu ärztlichen, menschlichen Empfindungen zurückfinden und auch in diesen kleineren Zahlen schon das nahende Grauen erkennen und wieder für die Erhaltung jedes einzelnen Menschenlebens kämpfen. Das schnelle Ansteigen der Sterblichkeit an Tuberkulose geht aus folgenden Zahlen hervor: In Wuppertal starben an Tuberkulose im Jahr 1944: 158 Personen, 145: 276 und 1946: 289. In Berlin kamen auf 100.000 Einwohner 1937: 77 Tuberkulose Todesfälle, 1947 hingegen 255. Nach Redekers Berechnungen stieg die Tuberkulosemortalität in Berlin gegenüber dem Ausgangswert in den Vorkriegsjahren um 368 %.

Schon die wenigen angeführten Zahlen zeigen, daß dringlichst alles geschehen muß, um die Gefahr der weiteren Ausbreitung der Tuberkulose zu bannen und denen, die schon erkrankt sind, zu helfen. Die Tuberkulose ist meines Erachtens die drohendste Gefahr nicht nur für die vom Krieg verwüsteten Länder und die an Hunger leidenden Völker, sondern für die ganze Welt, denn bei der erschreckenden Zunahme der Tuberkulose, die wir bisher in Deutschland beobachteten, wird sie auch an den Zonen- und Ländergrenzen nicht Halt machen."

Zunahme der Tuberkulose und Widerstand gegen die Chemotherapie?

Doch mehr und mehr Ärzte verordneten CONTEBEN (Thiosemicarbazone), meist in Verbindung mit Streptomycin und bald konnten für die therapeutische Wirkung bei Lungentuberkulosen gesicherte Beweise vorgelegt werden. So P. Martini, H. Moers und H. Gansen (68). Ein großer Teil der Kranken wurde in eine bessere Heilphase überführt, aus der heraus im Zusammenwirken mit anderen Heilfaktoren eine Wiederherstellung bis zur Inaktivität und Bakterienfreiheit erreicht wurde. Doch gleichzeitig mit den Erfolgsberichten mit CONTEBEN häuften sich auch die kritischen Stimmen, die besonders stark aus der Pädiatrie kamen. Catel (69) prüfte das Thiosemicarbazone bei 61 tuberkulösen Kindern und Jugendlichen. Dabei ergab sich, daß es einerseits auf den wachsenden Organismus pharmakologisch einwirkt, andererseits aber auch lebensbedrohliche Schädigungen hervorrufen kann. Catel hat in seiner Klinik (Mammolshöhe) unter der Behandlung mit CONTEBEN cerebrale und kardiale Symptome, Nieren- und Leberschädigungen, Exantheme, Auftreten von Stechapfelformen der Erythrozyten usw. gesehen. Manche Lungentherapeuten, darunter z. B. J. Hein (58, 70, 72) und F. Heine (58, 70, 73), Renner und Bick (70, 74), Bottke

und S c h r ö t e r (70, 71) lehnen die Anwendung von Thiosemicarbazonen für die Lunge mehr oder weniger ab. Insgesamt wurde das CONTEBEN merkwürdig uneinheitlich beurteilt. Noch uneinheitlicher waren die Stellungnahmen zur Frage der Toxizität, etwa die Beurteilung, ob und wie weit eine fettige Degeneration der Leber von Phthisikern auf CONTEBEN-Behandlung zurückzuführen war oder nicht. Insgesamt kristallisierte sich heraus, was eigentlich schon zu Beginn der CONTEBEN-Behandlung 1947 festgestellt wurde, daß nämlich die Spitzenwirkung des Präparats bei der Schleimhauttuberkulose liegt. Die Erfolge bei der Lungentuberkulose blieben wesentlich dahinter zurück (F. K u h l m a n n (75)). Auch H e i n (58, 70, 72) berichtete in vergleichenden Untersuchungen bei verschiedenen Formen der Lungentuberkulose, daß kein direkter Einfluß des Thiosemicarbazons zu erkennen sei. Bei Kehlkopf- und Darmtuberkulose bestünden jedoch gute Ergebnisse. M o e s c h l i n und D e m i r a l (76) hatten gefunden, daß das Präparat in Verbindung mit Streptomycin keinen additiven Effekt im Vergleich zu den allein mit Streptomycin behandelten Tieren aufwies.

Die Erfolge in der Behandlung der Säuglingstuberkulose hingen ganz allgemein von der Krankheitsform ab, als Monotherapie wurde CONTEBEN aber schon damals abgelehnt. Bei zu hoher Dosierung gab es schwere Zwischenfälle, sogar über Todesfälle wurde berichtet. H e e p e (77) erlebte 3 schwere Vergiftungsfälle, darunter einen tödlichen, wobei sich das Bild wie bei anderen Leberzellvergiftungen entwickelte.

6. Entdeckung der P.A.S. durch J. Lehmann.

Die Nachkriegszeit brauchte zwar dringend Tuberkulosebekämpfungsmittel, aber das Thiosemikarbazon war noch nicht die gewünschte Ergänzung zum Streptomycin, gegen das die Tuberkelbakterien immer resistenter wurden. In die Nachkriegszeit fällt noch ein drittes Tuberkulostatikum. J. L e h m a n n (78) fand 1946 in der Para-Aminosalizylsäure (PAS) ein zweites Chemotherapeutikum mit antituberkulöser Wirkung, mit einem vom Streptomycin zum Teil verschiedenen Wirkungsbereich. Der Vorteil der PAS lag einmal in ihrer geringen Toxi-

zität und darin, daß es seltener zur Resistenzentwicklung der Keime kam. Von einigen Autoren wurde angenommen, daß es bei PAS überhaupt keine Resistenzentwicklung gäbe. Diese Annahme konnte von Leitner und Masson, Karlson und Mitarbeitern (79) widerlegt werden. Die Kombinationsbehandlung mit anderen tuberkulostatischen Mitteln erschien bald erfolgversprechend. So stellten 1949 Moeschlin und Schreiner (81) u. a. fest, daß PAS eine synergetische Wirkung mit Streptomycin hat. Von besonderer Bedeutung erschien, daß auch streptomycinresistente Tuberkulose-Stämme auf PAS gut ansprachen (Briccarello (83)). Die toxischen Nebenerscheinungen waren gering. Geringe hämorrhagische Diathesen konnten leicht durch Vitamin-C-Gaben behoben werden. Steinlin (80, 84) unterbrach die Medikation wöchentlich drei Tage lang, um stärkere Magen-Darmreizungen zu vermeiden. Der Heilungsprozeß zeichnete sich bei den mit PAS Behandelten oft durch einen lytischen Temperaturabfall, Besserung des Allgemeinzustandes und der Allgemeinsymptome aus, wie Abfallen der BSG, Verminderung der Sputummenge, Versiegen der Bazillenausscheidung, Besserung des röntgenologischen Befundes usw.. Insgesamt konnte man sagen, daß PAS ein brauchbares Mittel zur Kombination mit Streptomycin war. Streptomycin führte in etwa 20 % der Meningitis tuberculosa-Fälle, die Kombinationstherapie dagegen, früh genug eingesetzt, in etwa 90 % zur Ausheilung (199). Das war für die damalige Zeit ein enormer Fortschritt.

7. Vitamin D, Aureomycin, Chloramphenicol, Erythromycin in der Erprobung gegen die Tuberkulose.

Da in die zweite Hälfte der vierziger Jahre noch andere Präparate fallen, denen man zunächst eine antituberkulöse Wirkung zugesprochen hat, sollen diese kurz erwähnt werden.

Die ersten Mitteilungen über die Verwendung von hohen Dosen Vitamin D₂ stammen von Charpy und Fanielle (82). Da aber die Intoxikationserscheinungen nach hohen D₂-Gaben erheblich waren und viele Autoren, wie z. B. Heilmeyer (85) eine Einwir-

kung von Vitamin D₂ auf das Wachstum der Tuberkelbakterien ablehnten, gewann dieses Präparat wenig Interesse. Marx (86) und Kirsch (87) warnten sogar vor der Verwendung von Vitamin D₂ bei Lungentuberkulose, da nicht selten röntgenologisch ein Umschwung zu ungünstigeren Verlaufsformen gesehen wurde. Auch Langgenhager (88) wies auf die Gefahr der Aktivierung bei einem bestehenden Lungenprozeß hin. Deutliche Erfolge wurden bei der Behandlung der Hauttuberkulose beschrieben. Die Behandlungsdauer erstreckte sich hierbei auf 12 Monate (Sevin und Mayer (89)).

Das Suchen nach neuen Antibiotika mit tuberkulostatischer Wirkung hielt an. Finland (90) u. a. veröffentlichten 1948 (J. amer. med. Assc.) ihre Untersuchungsergebnisse über ein Antibiotikum, das aus dem Stamm von Streptomyces aureofaciens gewonnen wurde und bei in-vitro-Versuchen das Wachstum großer Mengen von gramnegativen und grampositiven Keimen hemmte. Es wurde als gelbes, kristallines, leicht wasserlösliches Hydrochlorid angewendet. Die Toxizität wurde als gering beschrieben. Eine Resistenzentwicklung wurde bei den In-vitro-Versuchen noch nicht beobachtet (Steinbach (91) u.a.). Dieses Präparat kam als Aureomycin in den Handel.

Die von Steinbach und Dooneief (92) 1949 durchgeführten ersten Versuche, bei menschlicher exsudativer Lungentuberkulose durch Aureomycin einen Behandlungserfolg zu erzielen, zeitigten indes kein positives Ergebnis. Bei den von ihnen behandelten Patienten zeigte sich keine Beeinflussung des Krankheitsbildes. Die gleichen Autoren stellten auch fest, daß Aureomycin durch den Verdauungstrakt rasch resorbiert und schnell im Harn ausgeschieden wird. Es ließ sich in allen Körperflüssigkeiten außer im Liquor gut nachweisen. Immer mehr Veröffentlichungen, besonders aus den USA, zeigten, daß auch nach monatelanger Behandlung kein Heileffekt bei einer Tuberkulose festzustellen war (Schwartz, Walton und Moyer (94)). Als Rolf Haizmann 1951 über das Aureomycin zusammenfassend berichtete, wurde unter rund 20 Aureomycinempfindlichen Mikroorganismen das Mycobacterium tuberculosis nicht mehr erwähnt (93).

Ähnlich verhalten sich Chloramphenicol und Erythromycin. Diese drei

Antibiotika ließen auch in Kombination mit Streptomycin keinen additiven oder synergetischen Effekt erkennen (95).

8. Ein neues Antibiotikum aus Amerika - 'Viomycin'.

Das Zunehmen der Resistenz der Tuberkelbakterien gegenüber Streptomycin, PAS und einiger anderer Tuberkulostatika gab der pharmazeutischen Forschung immer wieder neuen Ansporn, nach weiteren antibiotisch wirksamen Mitteln mit spezifischer Wirkung gegen Tuberkelbakterien zu suchen. 1946 wurde als wichtiger Bestandteil von Extrakten aus Kulturen von *Streptomyces vinaceus* von R. C. M a y e r (96) erstmals das Viomycin aufgefunden und später isoliert. Dies geschah in den Laboratorien der CIBA in Summit (USA) (97).

Gleichzeitig wurde Viomycin in den Laboratorien von Pfizer (Brooklyn) (97) aus den Kulturen von *Streptomyces punicus* und bei Parke Davis (Detroit) (97) aus einer Erdprobe von Florida gewonnen. Da die Erdprobe aus Florida stammte, erhielt der Pilz auch den Namen *Streptomyces floridae* (T o w n l e y und Mitarbeiter (98), B a r t z und Mitarbeiter (99) sowie F i n l e y und Mitarbeiter (100)).

In der amerikanischen Literatur wurde das Viomycin in seiner Wirksamkeit längere Zeit der PAS gleichgestellt oder als ihr überlegen betrachtet (101, 102). Es galt aber schon bald als weniger wirksam als Streptomycin. Am besten bewährte sich Viomycin in Kombination mit einem oder mehreren anderen Chemotherapeutika, wobei sich gegenüber der Anwendung nur eines Präparates nicht nur ein besserer therapeutischer Effekt zeigte, sondern auch die Resistenzentwicklung deutlich hinausgeschoben wurde. Mehrere Veröffentlichungen berichteten über einen guten Behandlungserfolg mit der Kombination Viomycin-PAS (H a c k n e y und Mitarbeiter, und P i t t s und Mitarbeiter (101, 102)).

Im Tierversuch brauchte man doppelt bis viermal soviel Viomycin wie Streptomycin, um Mäuse vor einer letal verlaufenden Tuberkulose zu schützen (F i n l a y (103)). Die Verträglichkeit für Maus, Ratte,

Meerschweinchen und Hund waren ausgezeichnet. Eine bakterielle Resistenz gegen Viomycin war experimentell nur sehr schwer zu erzielen. Die einmal erworbene Viomycin-Resistenz blieb, analog zum Streptomycin, dauerhaft. Diese hervorragenden Eigenschaften des Viomycins - geringe Tiertoizität, langsame Resistenzentwicklung - eröffneten vielversprechende Perspektiven für die klinische Anwendung beim Menschen, um so mehr, als nach einer einmaligen i.v. Injektion bis zu 8 Stunden tuberkulostatisch wirksame Serumkonzentrationen gemessen wurden (D y e, B u l l (104)). Hier zeigt sich wieder ein Beispiel, daß man Resultate aus dem Tierexperiment nicht ohne Vorbehalte auf den Menschen übertragen kann. Beim Menschen waren es nicht die Erfolge des Viomycins, die zuerst von sich reden machten, sondern die toxischen Nebenwirkungen auf Nieren- und Labyrinthorgane (A m b e r s o n (105), M u s c h e n h e i m (106), S c h a f f e l d (107)). Bei Tagesdosen von 1 - 4 g Viomycin schieden fast alle Patienten Eiweiß, Zylinder und Erythrozyten im Urin aus. Gelegentlich wurden harnpflichtige Substanzen retiniert. Im Elektrolytstoffwechsel stellten sich schwerwiegende Veränderungen ein: Das Serum-K⁺ fiel ab (Schwindel, Erbrechen, Störungen im EKG), in geringem Maße auch das Calcium und die Chloride; kompensatorisch stieg die Alkalireserve an. Vestibularisschäden und Gehöreinsbußen wurden vor allem bei Patienten, die früher Streptomycin erhalten hatten, beobachtet. Die Leberfunktionsprüfungen wurden nie als pathologisch verändert beschrieben. Allergische Hautreaktionen traten bei Viomycin etwas häufiger auf als bei anderen Antibiotika.

Da Viomycin ein reines Tuberkulostatikum ist, wollte man es verständlicherweise nicht für die antituberkulöse Therapie verlieren und versuchte viele Kusntkniffe, die Toizität abzuschwächen. Durch Viomycin kam erstmals der Begriff der 'intermittierenden Medikation' in die Tuberkulosetherapie. Man ging dabei davon aus, daß man sich sagte, der träge, von andern Mikroorganismen so verschiedene Lebensrhythmus der Tuberkelbakterien erlaube auch eine 'träge', intermittierende Medikation, nämlich in bestimmten, empirisch festzulegenden Grenzen. In Reihenuntersuchungen erwies sich die i.m. Applikation von zweimal 1 g Viomycin an zwei Tagen je Woche als ausreichend. Wirkungsmäßig sollte diese Dosierung der täglichen Viomycinverabreichend gleichzusetzen sein. Hierbei blieben die nephro-

und ototoxischen Schädigungen zwar nicht aus, hielten sich aber doch in einem erträglicherem Rahmen. Der zweite Versuch die Toxizität des Viomycins abzuschwächen, indem man dem Viomycin ca. 20 % Pantothenat anlagerte, erschien zunächst am erfolgversprechendsten. Das Pantothenat wurde später auch aus gleichen Gründen dem Streptomycin angelagert.

Kurz zur Pantothensäure: Sie ist ein unersetzlicher Baustein des Coenzyms A. Pantothensäuremangel führt daher schnell zu einer Verringerung des Coenzym-A-Gehaltes in verschiedenen Organen, besonders in der Nebenniere, der Niere, der Leber und im Herzmuskel. Zu den Pantothensäure-Mangelerscheinungen gehören Schädigungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Ausfallerscheinungen im Bereich des Nervensystems, Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion, Gewichtsabnahme, Wachstumshemmung, gastrointestinale Störungen und Hemmung der Antikörperbildung. Die Frage nun, ob Viomycin oder auch Streptomycin ein zumindest passageres Defizit an Pantothensäure und damit an Coenzym A auslöst, konnte damals nicht wissenschaftlich untermauert werden. Man 'glaubte' aber an diese Hypothese und der erste Bericht über die klinische Anwendung dieses neuen Viomycin-Pantothenat-Sulfats in Deutschland, wie es in VIONACTAN vorlag, erfolgte auf dem Wiesbadener Internistenkongreß 1956. Dort wurde über 20 lungentuberkulöse Patienten berichtet, die auf diese neue Form mit wesentlich weniger Nebenwirkungen reagierten. Vor allem wäre bei dieser neuen Form des Viomycins die lokale Verträglichkeit des i.m. injizierten Präparates - im Gegensatz zu den oft schmerzhaften Infiltrationen bei dem einfachen Viomycin - ausgezeichnet.

Ich habe die Entwicklung und den Kampf um die Erhaltung dieses Präparates für die Therapie deshalb so ausführlich geschildert, um etwas von der Heftigkeit und der Intensität vermitteln zu können, mit der in jener Zeit in den Laboratorien der ganzen Welt gearbeitet wurde, um die an einem Zipfel gepackte Tuberkulose nicht mehr aus dem Griff zu verlieren. Wie - natürlich selbstverständlicherweise - nüchtern liest sich heute, wo uns ausgezeichnete Tuberkulostatika zur Verfügung stehen und wir uns deshalb der Beherrschung der Tuberkulose fast sicher sind, die Beschreibung des Viomycins in der Internationalen Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie und Toxikologie:

"Bedeutung des Viomycins in der Tuberkulosetherapie:

Zweitrangiges Tuberkulostatikum, das heute nur noch selten in der Kombinationstherapie bei Intoleranz oder Resistenz gegen andere, wirksamere zweitrangige Mittel und in der Tripeltherapie bei SM-Intoleranz oder -Resistenz zur Anwendung kommt. Eine Kombination mit Streptomycin, Kanamycin oder Capreomycin ist wegen der gleichgerichteten Neurotoxizität abzulehnen (96)."

9. Myomycin, Neomycin, Oxytetracyclin, - Präparate mit ausgesprochen historischer Bedeutung in der Tuberkulosetherapie.

1946 wurde von J o h n s o n (108) nach H o b b y (108) und J e n k i n s (109) ein in vitro hochaktiver antituberkulöser Stoff, das Myomycin entdeckt, der für das Tier praktisch atoxisch war. Leider war dieses Präparat nur bei tiefen Temperaturen stabil und kam deshalb für therapeutische Zwecke nicht in Frage.

W a k s m a n (110, 111, 112, 113), der 1944 das Streptomycin entdeckte, isolierte 1949 mit L e C h e v a l i e r aus Streptomyces fradiae ein weiteres Antibiotikum: Neomycin. In vitro war Neomycin gegen Mykobakterien ähnlich wirksam wie Streptomycin und zwar gegen streptomycinsensible und gegen streptomycinresistente Stämme. Im Tierversuch war es dem Streptomycin leicht unterlegen. Eine Neomycinresistenz schien sich nur langsam herauszüchten zu lassen. Die günstigen Aussichten wurden dann durch die relativ starke Toxizität beim Tier und vor allem durch fatale Folgen bei der klinischen Anwendung zunichte gemacht. Bereits bei klinisch unzureichenden Dosen kam es zu nephrotoxischen Manifestationen: Tubulusnekrose, besonders im proximalen Abschnitt, Zylindrurie, Proteinurie und vorübergehender Anstieg des Rest-N.

Vor allem die ototoxischen Symptome: Schwindel, Ohrensausen, Tinnitus, Gehöreinschränkung - waren folgeschwer, da sie auch nach Absetzen der Therapie weiter bestanden. Von den über 60 Patienten, die systematisch mit Neomycin, das B o g e n (114) für halb so wirksam, aber dafür doppelt so toxisch wie Streptomycin hielt, behandelt wurden, ist über die Hälfte ertaubt. Klinische Mißerfolge bei kombinierter Behandlung von Meningitis tuberculosa mit Streptomycin-Neomycin

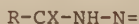
ließen das Mittel vollends obsolet werden (P e r r y (115)).

Als letztes antituberkulös wirksames Antibiotikum dieser Zeit wurde das Terramycin 1950 aus Streptomyces rimosus von F i n l a y (116) und Mitarbeitern sowie von M o b b y und Mitarbeitern (117) isoliert und vorgestellt. Es erwies sich als Oxytetracyclin und somit chemisch als Naphthacen-Derivat. S t e e k e n jr. und W o - l i n s k y (119) fanden, daß das Oxytetracyclin wirksamer als peroral zugeführte PAS war und dem Streptomycin nur wenig nachstand. Additive Wirkung zeigten die Kombinationen mit Streptomycin, INH und Viomycin. In dreijährigen klinischen Großversuchen hatte sich Oxytetracyclin nach Angabe verschiedener Autoren als ausgezeichnetes 'Basismedikament' erwiesen. Darunter wurde eine an sich mäßig tuberkulostatische, jedoch resistenzvermindernde Komponente in einer Kombination verstanden. D e s A u t e l s (118) berichtete 1953 von ausgezeichneten Erfolgen bei einer Streptomycin-Oxytetracyclin-Behandlung. Die Nebenerscheinungen wurden zunächst - wahrscheinlich wieder aus Begeisterung über dieses neue Mittel - als geringfügig bis erträglich beschrieben, waren aber relativ häufig, wie bei allen Tetracyclinen, wie wir heute wissen. Schleimhautreizungen, Fermentstörungen, Schädigung der Darmflora u. a. m.. Daneben Photosensibilisierung der Haut und allergische Reaktionen. Noch 1951 wird bei PAS-Unverträglichkeit Oxytetracyclin in Kombination mit Streptomycin empfohlen. Der sehr hohe Preis und die doch relativ geringe tuberkulostatische Wirkung schränkten die Anwendung dieses Mittels bald ein. 1955 liefen bereits die Untersuchungen mit dem gemeinsamen chemischen Grundkern des Aureomycins und des Terramycins, dem Tetracyclin, das später zu einem bedeutenden Präparat der Breitband-Chemotherapie wurde. Die Wiege dieses heute nicht mehr aus der Klinik wegzudenkenden Medikaments stand also in der Tuberkuloseforschung.

10. Ein altes Präparat - Isonicotinsäurehydrazid - wird als Tuberkulostatikum neu entdeckt.

INH und die Wende in der Tuberkulosebehandlung.

1951 wurde in drei Forschungszentren unter dem Impuls der Streptomycin- und PAS-Wirkung und auf der Suche nach weiteren Tuberkulostatika, in den Laboratorien von Hoffmann-La-Roche in Nutley (Rahe und Severinghaus (7)) und von Sipp (Mc Dermott (120)) in den USA und bei Bayer (Domagk und Klee (122)) in Deutschland unabhängig voneinander Isoniazid im Tierversuch und in der Folgezeit klinisch als wirksam befunden. Hoffmann-La-Roche war mit ihren Versuchen etwas im Vorsprung (Sea View Study, Robitzek und Selikoff (121)). Am 31. 12. 1951 erkannten Severinghaus und Mc Dermott (Cornel University) in einer Besprechung über antituberkulöse Substanzen, daß sie beide die gleiche Substanz als wirksam befunden hatten, unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Versuche bei Bayer. Dieses Präparat war in Wien schon 1906 von Gellmo (36) vorgestellt worden, in Deutschland etwas später im Jahre 1912 von Meyer (123). Aber von beiden wurde die antituberkulöse Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids nicht erkannt. Erst 1946 berichteten Benisch, Mietsch, Schmidt und Domagk (37) über den hohen tuberkulostatischen Effekt von Hydrazinderivaten, damals noch speziell des Thiosemicarbazons. Bei der von Offe und Siefken (124) durchgeführten Darstellung einiger hundert Hydrazinderivate wurde erkannt, daß die Konfiguration



einen integrierenden Bestandteil sämtlicher spezifisch wirksamer Hydrazinderivate ausmachte. Ausgehend von dem Nivotinsäureamid, dessen günstiger Einfluß auf die experimentelle Meerschweinchen- und Mäusetuberkulose bereits bekannt war, wurde von Grunberg und Schnitzer (125) 1950 die gute tuberkulostatische Wirksamkeit des bisher nur als Zwischenprodukt verwendeten und von Fox dargestellten Isonicotinylhydrazins erkannt. Unabhängig also davon fanden Offe, Siefken und Domagk (124),

daß sich das Isonicotinsäurehydrazid den Hydrazonen in vitro und im Tierversuch in seiner antituberkulostatischen Wirkung als ebenbürtig erweist.

Bei in-vitro-Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Hemmwirkung des INH gegenüber Tuberkelbakterien vom Typus humanus nach den damaligen Laborergebnissen zwischen 1 : 60 000 000 (G r u n b e r g und S c h n i t z e r (125)) und 1 : 20 000 000 (S t e e n k e n und W o l i n s k y (126)) liegen mußte. Dagegen war Isoniazid gegenüber Erregern vom Typus-bovinus-Stamm im Reagenzglas relativ wenig wirksam (F u s t (127)). D o m a g k (128) untersuchte den Hemmeffekt des INH auf Hohn-Eiernährböden mit einem Zusatz von 1 : 10 000 p-Aminobenzoesäure als Wachsfaktor und kam zu folgenden Resultaten:

	Typus humanus	Typus bovinus
Wirksamste Thiosemicarbazone	1 : 10 ⁶	1 : 10 ⁶
Hydrazone	1 : 10 ⁷	1 : 10 ⁷
Streptomycin	1 : 10 ⁵	1 : 10 ⁵
PAS	1 : 10 ⁴	1 : 10 ⁴ (129)

Damit ergab sich nach Domagk für INH eine zehnmal stärkere bakterio-
statische Wirkung als für das Streptomycin sowie die besten Thiosemi-
carbazone und einen ca. 100mal besseren Effekt als für PAS. Während
auch C o l e t s o s (130) dem INH eine 10mal größere bakterio-
statische Wirkung im Vergleich mit Streptomycin zuerkannte, betrug
diese nach anderen Mitteilungen nur das fünffache. Verschiedentlich
wurde im damaligen Schrifttum berichtet, daß sich Streptomycin oder
PAS-resistente Tuberkelbakterien als voll INH-empfindlich erwiesen.
Nach F r e e r k s e n (131) tritt das INH ohne Aktivitätsmin-
derung in Gewebekulturen ein, während intracellulär liegende Tuber-
kelbakterien durch Streptomycin nur schwerlich erreicht werden. Die
Angaben über die Normalempfindlichkeit der Tuberkelbakterien gegen
Isoniazid differierten anfänglich im Schrifttum sehr stark. In den
ersten Erfahrungsberichten über die therapeutischen Resultate mit
INH fanden sich kaum Hinweise auf die Entwicklung einer bakteriell-
en Resistenz gegen INH. 1952 berichtete aber schon K n o x (132)

und Mitarbeiter über Beobachtungen von Resistenzentwicklung von Mykobakterien gegen INH. Da die Resistenzausbildung sehr rasch ein-
trete, müsse sie vielleicht als ernst bezeichnet werden. Ebenfalls
1952 fanden W i e s m a n n und Mitarbeiter (133), daß die Emp-
findlichkeit von streptomycinresistenten Keimen bereits nach 28-
tägiger Medikation von insgesamt 7 g INH gegen dieses um das 1000-
fache herabgesetzt sei.

Anschließend einige Bilder aus der Deutschen Medizinischen Wochen-
schrift vom 2. Mai 1952, in der Philipp K l e e (122) über die
Behandlung der Tuberkulose mit Neoteben (Isonicotinsäurehydrazid)
berichtet:



Aus dem Forschungsinstitut für experimentelle Pathologie und Bakteriologie der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal berichtete 1952 der Leiter dieses Institutes G. D o m a g k über seine ausgezeichneten experimentellen Erfahrungen mit Neoteben und berichtete gleichzeitig über zwei dem INH sehr nahestehende tuberkulostatisch wirkende Präparate:

"Auf Grund der überlegenen tuberkulostatischen Wirksamkeit des Isonicotinsäurehydrazids (Neoteben) stellten O f f e und S i e f k e n eine große Reihe weitere Isonicotinsäurederivate her, die nicht nur in vitro mindestens eine ebensolche Hemmungswirkung wie das Neoteben zeigten, sondern auch im Tierversuch noch wesentlich besser verträglich waren. Von diesen Substanzen waren einige in Dosen von 100 - 250 mg/kg bei Kaninchen verträglicher als 25 mg/kg Neoteben. Diese sehr gut verträglichen Substanzen ergaben nicht nur in vitro noch stärkere Hemmungseffekte als Neoteben, sondern zeigten sich auch am infizierten Tier noch überlegen. Zu diesen hoch wirksamen und gut verträglichen Substanzen gehören u. a. das Isoteben und das Glucoteben. Diese beiden Substanzen haben bei gleicher Dosis und mindestens gleicher Verträglichkeit wie Streptomycin eine diesem deutlich überlegene Wirkung. Isoteben ist die Benzalverbindung des Isonicotinsäurehydrazids, Glucoteben eine Glukoseverbindung des Isonicotinsäurehydrazids."

(135)

Vorweg muß gesagt werden, daß die im Experiment so wirksamen neuen Präparate von D o m a g k in der Klinik versagten, auf alle Fälle insgesamt weniger nützten als Neoteben.

Ein für die damalige Zeit - in der wieder einmal viel zuviel von dem neuen Tuberkulostatikum erwartet wurde - sehr kritischer Bericht über INH erschien in Berlin am 15. Oktober 1952 im Deutschen Medizinischen Journal von Rolf H a i z m a n n :

"Zusammenfassend läßt sich nach den bisherigen Erfahrungen mit INH sagen, daß nach den günstigen tierexperimentellen Resultaten, die klinische Erprobung des Mittels zu durchaus ermutigenden, wenn auch nicht den sensationellen, in der Tagespresse allzu optimistisch dargestellten Ergebnissen geführt hat. Vor allem wurde in einigen Fällen bereits eine Resistenzentwicklung der Erreger gegen INH beobachtet. Nach T u c z e k und S a u p e läßt es sich heute aber noch nicht überblicken, welche Bedeu-

tung der in-vitro Resistenz der Tuberkelbakterien gegenüber dem INH beizumessen ist, da aus den parallel durchgeführten Tierversuchen geschlossen werden kann, daß die Virulenz der drogenfesten Erreger eine deutliche Abschwächung erfährt. Im Bericht des Executive Committee of the Amer. Trud. Soc. wird deshalb zum Ausdruck gebracht, daß durch das INH die bisherigen Grundprinzipien der bisherigen Tuberkulosebehandlung in keiner Weise geändert werden und daß es einer weit größeren Zahl von Erfahrungen bedarf, den endgültigen Platz des Mittels im Rahmen der Tuberkulose festzulegen."

(134)

Der Widerhall auf das INH war gewaltig. Innerhalb von Monaten berichtete man aus allen Teilen der Welt über Erfahrungen mit diesem neuen Präparat, mit dem die Menschheit in der Tuberkulosebekämpfung einen entscheidenden Schritt weiter kam. Das Tuberkelbakterium ist und war eben nicht - wie andere Bakterien - ein Parasit, den man mit einem gewaltigen Schlag - wie es z. B. mit dem Penicillin gegen manche grampositive Kokken gelingt - zur Strecke bringen kann. Es wehrte und wehrt sich vielmehr gegen alle Angriffsversuche, die der Mensch bisher unternommen hatte. Und da die bisher benutzten Waffen drohten, langsam unscharf zu werden, fühlte man sich wieder sicherer mit der neuen Waffe INH.

Im Jahre 1952 war noch eine Veröffentlichung von B ü n g e r (136) und Mitarbeiter von Interesse, die über Untersuchungen über die Diffusion von INH in den Liquor cerebrospinalis berichtete. Dabei kam Bürger zu dem Ergebnis, daß mittels der chemischen Bestimmungsmethode von K e l l y und P o e t der Serum- und Liquorwert nach peroraler Gabe von 200 mg INH eine 10- bis 50mal höhere Konzentration anzeigte, als zur Hemmung des Teststammes H 37 RV erforderlich gewesen wäre. Ausreichende Konzentrationen fanden sich auch noch nach 12 - 16 Stunden.

Den ersten pädiatrischen Bericht veröffentlichte am 18. Juli 1952 in der DMW J. G e h r t . Er schrieb über die klinischen Erfahrungen mit Neoteben u. a.:

"Bisher wurden bei der Behandlung mit INH keinerlei Schädigungen beobachtet. Hebung des Appetits, gute Gewichtszunahme, besonders deutlich bei tuberkulösen Säuglingen, selbst bei erheblichem Lungenbefund, traten ein.

Bei einem schwerstkranken Säugling mit hochgradiger Anämie und enormem Milztumor, Verdoppelung der roten Blutkörperchen und weitgehender Rückgang der Milzvergrößerung.

Bei tuberkulösen Meningitiden wurde ganz vorsichtig das intralumbale und intramuskuläre Streptomycin durch Neoteben per os und intralumbal ersetzt. Tägliche Dosis oral 10 mg/kg in dreimaliger Dosis, intralumbal 10 - 50 mg. Die letzten Meningitiden wurden ganz ohne Streptomycin nur mit Neoteben behandelt. In allen Fällen gingen Zellen und Eiweißwerte im Liquor rasch zurück, das Allgemeinbefinden besserte sich auffallend, die in zwei Fällen vorhandenen Lähmungen bildeten sich zurück.

Im ganzen ist Neoteben für die Kindertuberkulose allem Anschein nach ein ganz großer Gewinn, wahrscheinlich in noch viel stärkerem Maße, als für die der Erwachsenen, da es sich bei der kindlichen Tuberkulose viel häufiger um akute bzw. subakute Erkrankungsformen handelt. Wahrscheinlich wird das Neoteben das Streptomycin weitgehend verdrängen, zumal ihm nicht die Gefahren des Streptomycins anhaften." (137)

Verständliche Freude und Hoffnung liest man heute zwischen den Zeilen dieses Berichts, der doch in manchem zu optimistisch ist. Wir wissen heute, daß das INH das Streptomycin - vor allem in der Pädiatrie - keineswegs verdrängt hat. Bei der Meningitis tuberculosa, aber auch bei der Miliartuberkulose, wird die Therapie auch heute noch mit Streptomycin eingeleitet, meist in Kombination mit einem anderen wirksamen Tuberkulostatikum. Streptomycin hat auch heute noch seinen Platz in der antituberkulösen Therapie.

Als Ph. Z o e l c h (138) auf dem Tuberkulose-Kongreß 1953 in Innsbruck über die INH-Behandlung beim Säugling und Kleinkind berichtete, tauchten neue, modern anmutende Gedanken auf. Nach Berichten über gute Erfahrungen mit Neoteben schnitt er die Frage der ambulanten Behandlung bei Kindern an. Zoelch sagte zu diesem Thema u. a.:

"Wir erleben in der Praxis immer wieder, daß Eltern aus besonderen Gründen Kinder nicht in stationäre Behandlung geben wollen. Wenn Gewähr einer guten häuslichen Pflege und einer sorgfältigen Überwachung gegeben ist und wenn insbesondere keine fließende Infektionsquelle das Kind schwer gefährdet, habe ich bisher mit der ambulanten INH-Behandlung kleiner Patienten unter strengster Indikationsstellung keine Nachteile gesehen." (138)

Im gleichen Vortrag spricht Zoelch von einer möglichen Prophylaxe hämatogener Streuung durch INH und bringt damit eigentlich erstmals jene Gedanken in die Tuberkulosetherapie, die später unter dem Schlagwort 'Präventive Chemotherapie' (H. S p i e s s (139)), die Behandlung der Tuberkulose neu dimensionieren sollten.

Wer erwartet hatte, daß durch die Entdeckung eines so außerordentlich wirksamen und leicht anwendbaren Tuberkulostatikums, wie es das Hydrazin der Isonicotinsäure ist, die Bekämpfung der Tuberkulose schnell und entscheidend vereinfacht würde, wurde doch bald enttäuscht. Denn das erste Jahr der Einführung dieses Chemotherapeutikums hatte alle Kliniker vor neue und schwere Probleme gestellt. Man kann jene Probleme, die damals international diskutiert wurden, nicht verstehen ohne einen Blick auf die Gesamtsituation zu werfen, die in der Tuberkulosebekämpfung seit der Therapie mit tuberkulostatischen Mitteln entstanden war. Seit der Entdeckung des 'Kochschen Bazillus' sank die Kurve der Mortalität an Tuberkulose in allen zivilisierten Ländern gleichmäßig ab. Nach dem aufschlußreichen Tuberkulose-Jahrbuch 1950/51 (zusammengestellt von Fr. I c k e r t (140)) betrug die Zahl der Todesfälle in Deutschland auf 10.000 Einwohner:

1900	22,5
1910	16,3
1920	15,4
1930	7,9
1940	6,0
1950	3,49
1951	3,7
1952	3,0

In dieser Aufstellung tritt der starke Anstieg der Tuberkulose gegen Ende des Krieges und der Nachkriegszeit nicht zu Tage. Die Kurve der Todesfälle an Krebs und Kreislauferkrankungen, die Todesursache der höheren Lebensjahre, beginnt schon Mitte der zwanziger Jahre die Tbc-Kurve nach oben zu überschneiden. Die Tuberkulose als Todesursache, 1928 noch an zweiter Stelle, steht 1947/48 an fünfter, 1950 an achter Stelle. Eindeutig zeigt sich der Einfluß der Chemotherapie in der Letalität der Tuberkulosekranken: 1938 sterben auf der offenen Tuberkuloseabteilung der Medizinischen Klinik der Städti-

schen Krankenanstalten Wuppertal-Elberfeld z. B. von je 100 aufgenommenen Kranken 36,3 an ihrer Krankheit. Die Letalitätsziffer stieg während des Krieges auf über 44 % an, betrug bei Kriegsende noch 40 %. Von 1946 an fällt sie steil ab, sie beträgt:

1947	25,9 %
1949	12,3 %
1951	7,3 %
1952	0,9 % (141)

Hier ist kein Zweifel, daß die Chemotherapie für die Besserung der Prognose bestimmend war. In der auffallend niedrigen Quote von 1952 zeigt sich erstmalig der entscheidende Einfluß des INH.

Jeder tuberkulöse Kranke hatte dank der Chemotherapie die allergrößten Aussichten, am Leben zu bleiben, vorausgesetzt, er begab sich in die Anstaltsbehandlung. Aber aus der glücklichen des Einzelschicksals erwuchs eine erneute Gefahr für die Umgebung. Der Überlebende ist nicht oder nur ungenügend geheilt und bleibt Bakterienausscheider. Ein Problem, das seit Einführung des INH in die antituberkulöse Therapie bis heute unverändert bestehen blieb. Und wie aktuell liest sich in einem Bericht von K l e e aus dem Jahre 1953 die Feststellung:

"Ein Rückgang der Zahl der Neuerkrankungen an Tuberkulose ist nur dann zu erwarten, wenn die Zahl der ansteckungsfähigen Kranken abnimmt, oder wenn diese Kranken sich von dem Verkehr mit der gesunden Umwelt isolieren.

Ob das Jahr 1952, das erste Jahr der Behandlung mit INH, eine wesentliche Veränderung dieses Verhältnisses gebracht hat, ist noch zweifelhaft, da die zahlenmäßigen Unterlagen fehlen. Wahrscheinlich hat sich auch in diesem Jahr die Ansteckungsquelle trotz der Fortschritte der Chemotherapie nicht verringert. Es bleibt nur die Hoffnung, daß langsam fortschreitend auch die Morbidität zurückgeht, wenn das Auftreten neuer, schwer beeinflusbarer Kavernenträger verhindert wird. Ein Weg dazu wäre die chemotherapeutische Frühbehandlung, die allerdings schärfer und systematischer durchgeführt werden müßte, als es heute der Fall ist." (141)

Im Laufe der Zeit erschienen auch immer mehr Veröffentlichungen über Nebenwirkungen von INH. Im Vordergrund stand zunächst die Toxizität des INH auf das ZNS. 1954 beschrieb W i e s e n e r (142) einen

beeindruckenden Fall von fraglicher INH-Intoxikation bei einem dreijährigen Knaben der wegen einer Meningitis tuberculosa in die Kinderklinik der Freien Universität Berlin eingeliefert wurde und nach einer 5 1/2 monatigen Medikation mit einer Kombination von Streptomycin und PAS und Solvoteben keine pathologischen Liquorwerte mehr aufwies. Aus diesem Grunde erhielt dieses Kind nur noch Neoteben 5 mg/kg per os. Nach zwei Monaten wurde die Neoteben-Dosis auf täglich 10 mg/kg Körpergewicht erhöht. Einen Monat später verschlechterte sich der Appetit, das Kind erbrach wiederholt und klagte über Kopfschmerzen. Die Liquorwerte blieben normal, es bestand keine Temperaturerhöhung. Der Augenhintergrund war o. B.. Sofort wurde das Neoteben abgesetzt. Trotzdem steigerte sich die motorische Unruhe. Hinzu gesellte sich eine durch Analeptika und Infusionen nicht zu beeinflussende Kollapsneigung. Vierzehn Tage nach Absetzen des Mittels kam das Kind unter Herz-Kreislaufversagen ad exitum. Die Sektion ergab den Befund einer fibrös ausgeheilten Leptomeningitis tuberculosa. Makroskopisch war an allen anderen Organen kein pathologischer Befund zu erheben. Auch die histologische Untersuchung trug nicht zur Klärung bei. Bei diesem Kind war nach dem Verlauf der Krankheit und allen vorliegenden Befunden die Meningitis klinisch als 'geheilt' zu betrachten. Eine Woche nach dem Absetzen des Mittels war im Kot und Urin kein INH mehr nachzuweisen. Bei Verabreichung von INH wurde täglich im 24-Stunden-Urin 31,3 % und im Kot 25 % der verabreichten Dosis gemessen. Im Serum und im Liquor gelang auch vor dem Tode der Nachweis von INH nicht. Um so überraschender war es, daß sich in den verschiedenen Abschnitten des Zentralnervensystems INH in erheblicher Konzentration nachweisen ließ. Ob hierdurch die neurovegetativen Wirkungen, wie die beobachteten Kollapszustände, verursacht wurden, läßt sich natürlich nicht mit Sicherheit feststellen, läßt nur einen starken Verdacht zu.

Einen ähnlichen, klinisch besser abgelaufenen Fall beschrieb Wiesener (143). Ein 6jähriges Mädchen, an bakteriologisch gesicherter Meningitis nach Primäraffektion der Lunge erkrankt, geriet plötzlich im Ablauf einer sonst völlig ungestörten Rekonvaleszenz am 81. Tag einer kombiniert durchgeführten oralen INH- und intramuskulären Streptomycinbehandlung in einen lebensbedrohlichen Zustand. Dieser war charakterisiert durch schwerste Prostration, Mutismus,

Schlafbedürfnis, große Blässe, Kreislaufschwäche, heftige Stirnkopfschmerzen, Erbrechen, erschwertes Wasserlassen, Tremor, Hyperreflexie, geringes Absinken der Lymphozytenzahlen im Differentialblutbild bei Fehlen jeder Temperatursteigerung. Der Zustand hielt zwei Tage an und schwand prompt nach Absetzen von INH unter Beibehaltung der Streptomycingaben. Die Unverträglichkeitsreaktion eignete sich, nachdem das Kind insgesamt 8 g INH erhalten hatte erst in der Phase des gleitenden Abbaues von INH bei einer Tagesdosis von 5 mg/kg/die.

Immer mehr Veröffentlichungen beschäftigten sich auch mit den Leberschäden durch Isonicotinylhydrazineinnahmen. 1956 nimmt zu dieser Problematik B r ü g g e r (144) Stellung, der in seinem Bericht "Leberschäden durch Isonicotinylhydrazin (INH) bei Kleinkindern" auf verschiedene Faktoren hinweist, die erst in ihrem Zusammentreffen und Zusammenwirken eine Leber schädigen können:

"Trifft man den Zustand der Leberverfettung an, so darf man nicht einseitig das verabreichte Medikament als Ursache ansehen. Wir wissen, daß unter anderem auch der Erreger der Tuberkulose bei ausgedehnten Befunden eine Fettleber hervorrufen kann. So hatten von den obduzierten Säuglingen in Lübeck 27 (50 %) Verfettung der Leber, darunter 13mal (24 %) eine ausgesprochene Fettleber. Wir müssen annehmen, daß auch nichtbehandelte, besonders früh infizierte Kinder diese Leberveränderung haben. Dazu tritt dann die chemotherapeutische Medikation, die bei so frühzeitiger Infektion und entsprechender Ausdehnung der Erkrankung intensiv betrieben wird. Zunächst ist noch genügend funktionsfähiges Lebergewebe vorhanden, mit der Zeit wird es aber weiter eingeschränkt, bis zuletzt die normale entgiftende Wirkung der Leber entfällt. Muß sich der Körper dann noch mit anderen Toxinen auseinandersetzen, z. B. infolge hinzutretender Masern, Keuchhusten oder anderer Infekte, so kann durch Addition solcher Störungen und ihre Kumulation der Regulierungs- und Entgiftungsmechanismus der Leber versagen. Es kommt zur Stoffwechselkatastrophe mit Intoxikation, der die kleinen Kinder erliegen" (144)

Im allgemeinen wird das INH aber von Kindern gut vertragen und zwar in einer Dosierung von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht. Von ausgesprochen toxischen Nebenwirkungen, wie z. B. auch psychotische Zustände nach INH-Einnahme wird nur vereinzelt berichtet. Meist wurden Schwindel,

Obstipation, Wallungen, Müdigkeit, Kopfschmerz und Hauterscheinungen erwähnt; allesamt meist harmlose Erscheinungen. Proportional zur Höhe der Dosis, der Gesamtmenge und der Blutspiegelhöhe des aktiven Isoniazid wurden auch periphere Neuritiden beobachtet. Sie waren reversibel wenn INH abgesetzt wurde. Als Prodromi sind Parästhesien, Fußbrennen u. ä. ernst zu nehmen.

Schließlich waren es zwei unangenehme Phänomene der INH-Therapie, die im Mittelpunkt vieler Erörterungen standen:

1. Die doch schnell einsetzende Resistenz der Tuberkelbakterien gegen INH bei Monotherapie,
2. die Neurotoxizität.

Da man dieses Mittel aber fast um jeden Preis der Tuberkulosetherapie erhalten wollte, suchte man wieder Kunstkniffe, ähnlich wie früher beim Streptomycin und später beim Viomycin.

Schon 1953 nach Bekanntwerden toxischer Wirkungen des INH wurde von H. Passedout, P. Fusey und M. Roussos (145), und unabhängig davon durch P. P. T. Sah (146) das INHG synthetisiert, ein interessantes neues und für die klinischen Versuche besonders geeignetes INH-Derivat. INHG heißt Isonicotinoylhydrazon-d-Glucuronsäurelacton. Die Kopplung des INH an das Gamme-Lacton der Glucuronsäure brachte vom toxikologischen Standpunkt, speziell im Rahmen der Entgiftungsfunktion der Leber, aber auch für die Entgiftung von Bakterientoxinen, eine neue Komponente in die Behandlung der humanen Tuberkulose, nachdem das Glucuronsäurelacton allein therapeutisch, z. B. bei der Hepatitis und zur Toxizitätsverminderung der Sulfonamide (V. Cassadio und N. D'Onghia (147)) aus den oben genannten Gründen bereits Anwendung fand. Auch bei der Tuberkulose werden die durch die Tuberkulin- bzw. Bakterien-Zerfallsprodukte bedingten toxischen Schädigungen günstig beeinflusst, daneben - nach den klinischen Untersuchungsergebnissen - auch die neurotoxischen Wirkungen des INH selbst weitgehend gemildert. 1961 kam Baldamus bei einer klinischen Testung des INHG zu dem Ergebnis:

"Bei sämtlichen 110 Patienten traten keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen auf. Glucuronazid konnte kontinuierlich - auch bei gleichzeitig bestehender Hepatitis epidemica - verabfolgt werden."

R e n o v a n z (148) empfahl INHG besonders bei Kindern, die bei INH-Therapie Nebenerscheinungen von seiten des Gastrointestinaltraktes zeigen, für Kinder mit Krampferkrankungen in der Anamnese, für Ekzembilder und Rekonvaleszenten nach Hepatitis.

Einen anderen Weg, die unter INH entstehenden Neuritiden und Polyneuritiden zu eliminieren, versuchte 1954 J. **I r k s e n** (149). Irksen berichtete, daß er bei Diabetikern die unter INH-Therapie auftretenden Toleranzverschlechterungen in der Kohlehydrat-Bilanz durch eine Vitamin-B-Komplex- und insbesondere Vitamin-B₆-(Pyridoxin)-Behandlung kompensieren konnte. Diese Beobachtung ließ Irksen (149) an einen Antagonismus zwischen INH und Vitamin B₆ denken. Seit dieser Zeit hatte er planmäßig alle Nebenwirkungen, besonders auch die während einer INH-Behandlung auftretenden neuritischen Erscheinungen mit immer höheren Gaben von Vitamin B₆ behandelt und in zahlreichen Fällen dieses Vitamin auch prophylaktisch gegeben. 1960 beschrieb Irksen seine dabei gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen. Kurz zuvor hatten **T ü n n e r h o f f**, **S c h w a b e** und **P e t z - o l d** (149) die Vitamin-B₆-Anwendung im Rahmen der INH-Behandlung kritisiert und waren zu dem Ergebnis gekommen, daß die Erfolge einer Vitamin-B₆-Anwendung nur vorgetäuscht seien und einer kritischen Bewertung nach klinischen Gesichtspunkten nicht standhielten. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen zogen sie folgende Schlußfolgerungen:

"Unter Vitamin-B₆-Gaben kann es beim Meerschweinchen zu einer Progredienz der tuberkulösen Veränderungen kommen im Vergleich zu den infizierten Kontrolltieren, oder der Generalisationstermin kann vorverlegt werden. Später zeigte sich unter B₆ eine stärkere bindegewebige Abgrenzung der tuberkulösen Herde."

Zwei gegensätzliche Meinungen zu einem doch bedeutenden Problem.

INH ohne die Gefahr der Neurotoxizität wäre - besonders für die Kindertuberkulose - eine enorme Bereicherung. Irksen bestritt aber die Beweiskraft dieser Arbeit, da bei den genannten Meerschweinchenversuchen neben B₆ kein INH mitverabreicht wurde. **S c h m i d t**, **M e n n e** und **M o d d e** (149) haben zur gleichen Fragestellung Tierversuche mit Simultan-Applikation von INH + Vitamin B₆ sowie alleinige B₆-Applikation durchgeführt. Sie konnten im Gegensatz

zu Tinnerhoff, Schwabe und Petzold eine Progredienz der tuberkulösen Veränderungen im Vergleich zu den Kontrolltieren oder eine Vorverlegung des Generalisationstermins der Tuberkulose unter Vitamin B₆-Gaben in den ersten Wochen des Versuchsablaufes nicht beobachten. Auf Grund der Literaturstudien und eigener Untersuchungsergebnisse kamen die Verfasser zu dem Schluß, daß die Simultan-Applikation der Präparate INH und Pyridoxin - trotz einzelner gegensätzlicher Meinungen - in der Tuberkulose-Therapie zur Vermeidung INH-bedingter neurotoxischer Zustandsbilder ihren berechtigten Platz einnimmt.

Immer mehr Autoren bestätigten nun die Toxizitätsabnahme von INH bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-B₆. 1962 betonte H e i d e l - b a c h (149) anläßlich eines chemotherapeutischen Kolloquiums auf der Tuberkulose-tagung, daß Polyneuropathien gerade bei der ambulanten Langzeittherapie sofortiges Aussetzen der INH-Behandlung und eine sofortige Behandlung mit Pyridoxin und B-Komplex verlangten. Dieser Forderung wurde dann mit dem Mittel TEBESIUM entsprochen - einer Kombination von INH und Pyridoxin.

Konnte man die Toxizität von INH herabsetzen, blieb immer noch das Resistenzproblem. Seit den ersten Veröffentlichungen der Bakteriologen, die im Kulturversuch eine frühzeitige Resistenzbildung gegen INH bewiesen, stand - und steht eigentlich auch heute noch - dieses Problem klinisch im Vordergrund. Die in vitro festgestellte Tatsache wurde von klinischer Seite am Kranken bestätigt. Wichtig war nun, ob die Feststellung der Resistenz, die ja bereits die erste Freude am Streptomycin getrübt hatte, die Tuberkulosebekämpfung mit INH vor unlösbare Aufgaben stellte. K l e e stellte 1953 für die Therapie folgende Forderungen auf:

1. Wenn nach zwölf Wochen kontinuierlicher Behandlung mit INH allein das Sputum noch nicht negativ ist, muß damit gerechnet werden, daß ein Teil der Bakterien resistent ist.
2. Bei jedem Fall, der nach dieser Zeit auf Übersichts- und Schichtbildern noch Kavernen zeigt, ist der Heilplan zu revidieren. Weiterbehandlung mit INH allein ist bedenklich und wahrscheinlich nutzlos.
3. Um die schnelle Heranzüchtung resistenter Fälle zu vermeiden, ist von vorneherein mit mehreren Therapeutika kombiniert zu behandeln.

4. Bei der kombinierten Behandlung soll die INH-Dosis nicht zu niedrig gehalten werden, um auch die weniger sensiblen Stämme entscheidend zu treffen." (141)

Die Geheimwaffe gegen die Resistenz war also die Kombinationstherapie. Nichts neues, aber neu belebt. Der Wirkungsmechanismus des INH ist noch nicht eindeutig bekannt und sicher geklärt, genau so wenig wie der der übrigen Tuberkulostatika, aber man kann rein empirisch annehmen, daß INH in anderer Weise in die enzymatischen Vorgänge im Tuberkelbakterium eingreifen muß als Streptomycin, PAS und auch die Thiosemikarbazone. INH hemmt das Wachstum von Bakterienstämmen, die gegen Streptomycin, PAS und Conteben resistent sind, andererseits werden INH-resistente Stämme durch Streptomycin, PAS und Thiosemikarbazone gehemmt. Von mehreren Autoren wurde berichtet, daß sie die Erfahrung gemacht hatten, daß sich die simultane Verabfolgung von INH und PAS bewährt habe. Auf diese Weise erreichte man eine erhebliche Verbreiterung des Wirkungsspektrums beider Tuberkulostatika. Mit anderen Worten: das Resistentwerden der Tuberkelbakterien wird möglichst weit hinausgezögert. Wie J o h n s o n (150) zeigte, wird das INH im menschlichen Körper azetyliert und ist in azetylierter Form 100mal weniger wirksam. Auch das PAS wird im Körper azetyliert und tritt im Azetylierungsvorgang in Konkurrenz zum INH, dessen Blutspiegel bei gleichzeitiger PAS-Gabe wesentlich (fast um das Doppelte) erhöht und verlängert wird. Auch hier kamen bald Kombinationspräparate in den Handel.

Die Tuberkulosebekämpfung konnte also trotz der überragenden chemotherapeutischen Eigenschaften des INH auf keines der vorher bekannten Tuberkulostatika verzichten. Die Kombination der verschiedenen Chemotherapeutika mit verschiedenem Angriffspunkt kristallisierte sich kurz nach der Entdeckung von INH als die Methode heraus, mit der man die gefährliche Bildung von resistenten Bakterienstämmen verzögern oder verhindern konnte. Und diese Praktik der Chemotherapie verlor bis heute nichts von ihrer Gültigkeit. Erst ein eindeutig tuberkulozides Mittel würde diese Einstellung ändern.

11. Im Schatten von INH: Pyrazinamid und Cycloserin.

Erfahrungen mit neuen wirksamen Mitteln im Kampf gegen die Tuberkulose.

Im gleichen Jahr wie das Isonicotinsäurehydrazid kamen noch zwei neu entdeckte Tuberkulostatika in die klinische Testung. Ebenfalls aus der gleichen Forschungsrichtung, die sich mit Chemotherapeutika im engeren Sinne, d. h. mit synthetisierten chemischen Körpern, welche selektiv gewisse Stoffwechselfunktionen der Mikroorganismen blockieren können, beschäftigt, kam das Pyrazinamid. Die ersten Substanzen der reinen Chemotherapie waren ja die Sulfonamide, die die Mykobakterien praktisch unbehelligt ließen. Nun versuchte man, wie weiter vorne bereits ausgeführt wurde, das aktive Prinzip der Sulfonamide - eine bestimmte offene Verkettung von N- und S-Atomen - so abzuwandeln, daß es auf die Tuberkelbakterien einwirken konnte. Man erinnere sich an Arbeiten von B e h n i s c h, M i e t z s c h und S c h m i d t. Die systematische biologische Prüfung der in Betracht kommenden Substanzen führte zur Entdeckung der Sulfone (z. B. PROMIN) und der Thiosemikarbazone (Domagk). Später wurde die antimykobakterielle Eigenschaft des Nicotinsäureamids, eines Vitamins der B-Gruppe entdeckt. Dieses erwies sich in vitro, im Tierversuch (B. F u s t und A. S t u d e r (151)) und in der klinischen Anwendung - vor allem bei Schleimhauttuberkulose - als unbestreitbar wertvoll.

1950 gelang dann die Entdeckung zweier weiterer tuberkulostatischer Substanzen, die beide strukturell dem Nicotylamid nahestanden: das Isonicotinsäurehydrazin (INH), aber auch - und das wurde zunächst kaum beachtet - das Pyrazinamid. Im Schatten des sensationellen Auftretens des INH ging 1952 eine Mitteilung von K u s h n e r und Mitarbeiter (152, 153) über die chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften des Pyrazinamids unter. Dazu kam, daß die ersten Berichte über den neuen, vom Nicotylamid nur an einer Stelle des heterozyklischen Ringes verschiedenen Stoff, nicht in jeder Beziehung ermutigend schienen. Pyrazinamid bot ein weiteres Beispiel für die Möglichkeit widersprüchlicher Ergebnisse bei der Anwendung eines Präparates beim Menschen im Vergleich zu Testergebnissen im Forschungslabor. Es hemmte in den gebräuchlichen eier- und serum-

haltigen, festen und flüssigen Nährmedien das Wachstum der Bakterien erst bei Konzentrationen, die in vivo kaum erreicht werden konnten. In vitro war das Serum eines mit Pyrazin behandelten Menschen ohne jegliche bakteriostatische Wirkung. Unklar waren auch die Ergebnisse der Tierversuche. Nach S t e e k e n und W o l i n s k y (154, 155) zogen Meerschweinchen, die erst ab dem 21. Tag nach der Infizierung unter Pyrazinamid standen, aus der Behandlung überhaupt keinen Nutzen. Trotz dieser Versuche wurde Pyrazinamid doch auch in der Klinik angewandt, zunächst bei chronischen, weit fortgeschrittenen, mannigfach medikamentös und chirurgisch vorbehandelten Lungentuberkulosen. Und hier nun waren die Anfangsergebnisse erstaunlich. Die Patienten wurden, rascher als mit anderen Stoffen, afebril (Pyrazinamid wirkt an sich nicht antipyretisch). Das Allgemeinbefinden verbesserte sich, das Körpergewicht nahm zu, die Auswurfmengen wurden geringer. Es wurde von einem Meningitis tuberculosa Fall berichtet (R o t h s t e i n (156)), bei dem der Patient bereits ein Jahr mit Streptomycin-PAS behandelt worden war, heilte, dann rezidierte und auf eine zweite Streptomycin-PAS-Kur nicht mehr ansprach. Der bereits präkomatöse Kranke erhielt während 6 Monaten Pyrazinamid und genas. Es stellte sich heraus, daß Pyrazinamid bei PAS-, Streptomycin- und auch INH-resistenten Fällen effektiv blieb.

Aber wie auch schon bei anderen Tuberkulostatika, war bei der alleinigen Anwendung des Pyrazinamids der klinische Erfolg nur selten dauerhaft. Schon nach 3 - 4 Wochen, schneller als bei jedem der bekannten Tuberkulostatika, war der Heileffekt häufig erschöpft und man sah die Ursache der raschen Wirkungseinbuße in einer frühen Resistenzbildung der Tuberkelbakterien gegen Pyrazinamid. Bei dieser Resistenzbildung nahm man an, daß hierbei nicht eine Selektion, sondern eine Adaption zugrunde läge.

Trotz der erwiesenen Wirksamkeit wurde Pyrazinamid in der Therapie der Tuberkulose nur mit Vorbehalt angewandt. Die Ursache lag in der Hepatotoxizität des Präparates, von der zunächst vermutet wurde, daß sie dosisabhängig sei. B r e c k e und W e n t z (158) waren es dann im Jahre 1956, die daher zunächst versuchten, die unterste wirksame Dosis zu ermitteln und fanden sie bei 30 mg/kg Körpergewicht. Diese Angaben decken sich übrigens mit entsprechen-

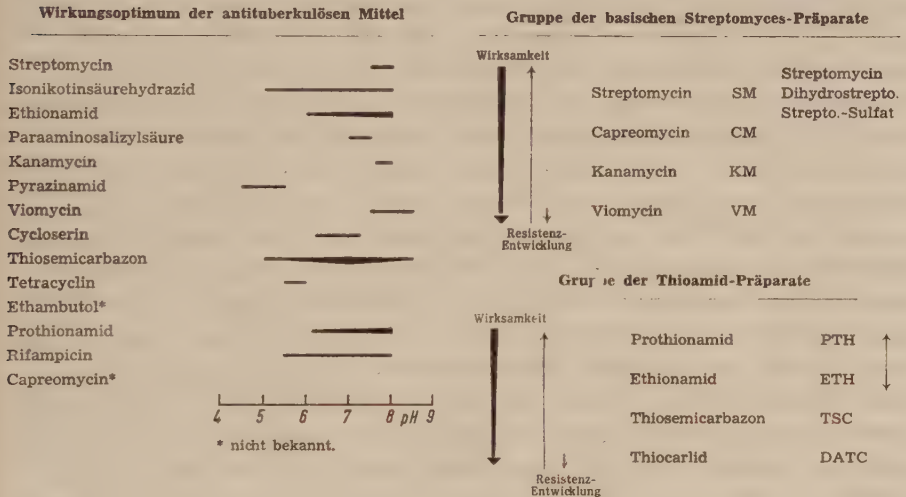
den amerikanischen Berichten. Gelang es nun 30 mg/kg KG Pyrazinamid mit 5 mg/kg KG INH über mehrere Monate täglich zu verabreichen, so konnte mit Ergebnissen gerechnet werden, die der klassischen Therapie entsprachen. Dabei konnte von Brecke und Wentz beobachtet werden, daß die Kombination INH-Pyrazinamid bei der spezifischen Nekrose mehr leisten konnte als die bekannten Medikamente und Kombinationen, ohne daß wesentliche Leberschädigungen beobachtet wurden. J. W a n n e r und G. K a u f m a n n (157) schrieben 1955 über Pyrazinamid:

"Auf Grund der eindrucksvollen, aber flüchtigen Wirkung wird das Pyrazinamid als 'Sprinter' unter den Tuberkulostatika charakterisiert, in viel ausgeprägterem Maße noch als das INH. Pyrazinamid ist daher in nicht-kombinierter Anwendung für eine Dauerbehandlung ungeeignet. Nur dort, wo eine kurzfristige Chemotherapie erforderlich ist, z. B. als prä- und postoperative Abschirmung bei streptomycin-, PAS- und INH-resistenten Patienten, bedeutet die Verabreichung von Pyrazinamid allein eine wichtige Hilfe und hat sich in Amerika gut bewährt." (157)

Diese doch schon sehr früh gewonnene Erkenntnis kann man praktisch bis heute übernehmen. Das Herabspielen der Lebertoxizität war nicht haltbar, denn auch in Tagesdosen von 20 - 25 mg/kg Körpergewicht zeigten sich Allgemeinerscheinungen wie Übelkeit und Inappetenz, die meist schon Ausdruck von Leberschäden waren. Trotz sorgfältiger Kontrollen und vorsichtiger Dosierung ließ sich ein Ikterus nie ganz sicher verhüten, er kann auch - wie man heute weiß - sogar in die akute gelbe Leberatrophie übergehen. Nach Absetzen des Pyrazinamids und geeigneter Therapie war der Leberschaden meist reversibel.

An dieser Stelle kurz eine Betrachtung über die Wichtigkeit des pH-Wertes in der Tuberkulosetherapie. Es wurde festgestellt, daß die tuberkulösen, käsigen Nekrosebezirke eindeutig saurer Natur sind. So hemmt z. B. Streptomycin - sämtliche Antibiotika bevorzugen alkalisches Milieu - bei einem pH-Wert unter 7 das Wachstum der Tuberkelbakterien nicht mehr. Daraus ergibt sich, daß Streptomycin, wie auch Viomycin, in den sauren tuberkulösen käsigen Nekrosebezirken sowie intrazellulär praktisch wirkungslos ist. Diese begrenzte Wirksamkeit hängt offenbar weniger von der Molekülgröße und dem

Diffusionsvermögen des Medikaments ab (die in Kavernen und Käseherden bestimmten Streptomycinkonzentrationen liegen nur wenig unter denen des gesunden Lungengewebes und müßten für normal sensible Stämme wachstumshemmend sein), als vom pH des Substrats. Der Effekt des INH z. B. ist von der Wasserstoffionenkonzentration unabhängig. Pyrazinamid aber war seinerzeit das einzige Tuberkulostatikum mit ausgesprochenem Wirkungsoptimum im sauren Bereich.



Aus: K. Unholz: "Moderne Chemotherapie der Tuberkulose", Münch. Med. Wochenschrift.

12. Neues Tuberkulostatikum aus den USA: Cycloserin.

Kaum eines der gebräuchlichen Tuberkulostatika war in seiner Wirkung so umstritten wie das Cycloserin. Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur stößt man auf vorbehaltlose Ablehnung ebenso wie auf enthusiastisches Lob, so daß es schwer ist, sich ein objektives Bild über Wert und Unwert dieses Antibiotikums zu machen, vor

allem aus unserer heutigen Zeit heraus. In Wirklichkeit ist wohl keine dieser extremen Auffassungen berechtigt. Der bakteriostatische Effekt des Cycloserins ist zwar recht gering zu veranschlagen, doch zeigte die klinische Erfahrung, daß auch diesem Tuberkulostatikum in der Chemotherapie, wenn auch mehr historisch, seine Bedeutung zukommt. Cycloserin wurde 1955 erstmals in den USA bei Commercial Solvents Corp. von Roger H a r n e d und Eleanor K r o p p (159) aus Kulturen von *Streptomyces orchidaceus* entwickelt. Später wurde die Identität der Substanz mit dem aus *Streptomyces garyphalus* und *Streptomyces lavendulae* isoliertem Antibiotikum erkannt. Bei ROCHE wurde das Antibiotikum schon seit einigen Jahren synthetisch hergestellt. Nur die rechtsdrehende Form, D-Cycloserin, hatte tuberkulostatischen Effekt, die linksdrehende war wirkungslos. Die ersten Berichte über tuberkulostatische Aktivität und Eigenschaften des neuen Antibiotikums stammen von E p s t e i n und W e l c h (160, 161). Cycloserin war jedoch kein spezifisch auf *Mycobacterium tuberculosis* wirkendes Antibiotikum, sondern es besaß ein breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Keime. Die Wirkung in vitro war allerdings sehr schwach und beruhte nur auf Wachstumshemmung. Bemerkenswert war bei der Durchtestung dieses Antibiotikums aber, daß so ziemlich alle Bakterien durch dieses Präparat in ihrem Wachstum mehr oder weniger gehemmt wurden, das sprach dafür, daß es - wahrscheinlich durch Blockierung eines Enzymsystems - einen für alle Mikroorganismen lebensnotwendigen Stoffwechselvorgang stört. Wie bereits erwähnt, war der tuberkulostatische Effekt des Cycloserins nur sehr schwach. F r e e r k s e n (162), einer der strengsten Kritiker dieser Verbindung, gab diesen Effekt mit etwa 1/1000 des INH-Effektes an. In bezug auf die Resistenzentwicklung - wobei verschiedene Autoren auch sehr unterschiedlicher Meinung waren - kann man heute sagen, daß sie relativ langsam eintritt. B r e t o n (163) z.B. sah 1958 in vitro nach wenigen Passagen ein allmähliches Ansteigen der Resistenz, konnte jedoch im Tierversuch auch durch häufige Passagen keine Resistenzsteigerung erzielen. Der schwache Effekt in vitro und die geringe Wirkung im Tierversuch waren der Grund, daß alle Forscher, die das Antibiotikum vom rein bakteriologischen Standpunkt aus betrachteten, zu einem ablehnenden Urteil kamen. Erneut kann man aus der Geschichte der antituberkulösen Therapie lernen, daß man die Chemotherapie nicht immer nur aus dem Blickwinkel des direkten Effektes auf die Bakterien sehen darf. Eine geringe Akti-

vität in vitro sagt noch nichts über die Vorgänge im Organismus aus und ist nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, da die Wirkung im menschlichen Organismus und ganz besonders im kranken, von einer Vielzahl physikalisch-chemischer und anatomisch-funktio-neller Faktoren mitbestimmt wird, die die antimikrobielle Aktivität der Verbindung in negativem oder positivem Sinn beeinflussen können.

E p s t e i n und W e l c h (160, 161) erkannten schon 1955, daß mit Cycloserin therapeutische Wirkungen zu erzielen waren, die seine antibiotische Aktivität in vitro überstiegen, umso mehr, als die therapeutisch wirksamen Serum- und Gewebespiegel kaum höher waren als die Konzentrationen, die in vitro für eine Wachstumshe-mung erforderlich waren. Russische Autoren schlossen aus dem Un-terschied zwischen geringer Laborwirkung und eindeutigen klinischen Effekt, daß dem Cycloserin außer der rein bakteriologischen noch eine unbekannte allgemeine Heilwirkung zukommen müsse. Die ersten günstigen Berichte stammten von E p s t e i n, N a i r und B o y d (160) aus dem Jahr 1955. Sie sahen unter einer Monotherapie mit Cycloserin nicht nur bei frischen Fällen, sondern auch bei chronisch Kranken mit multiplen Kavernen und mehrfachresistenz, bei welchen bisher jede andere Therapie erfolglos geblieben war, eindeutige Besserung. Als erste Autoren diskutierten sie auch bereits einen unbekannten Wirkungsmechanismus dieses Antibiotikums. 1956 führten die amerikanischen Gesundheitsbehörden eine großangelegte Untersu-chung durch, die zahlreiche Tuberkulosekrankenhäuser der USA umfaß-te, dabei wurden - bei gleichzeitigem Blindversuch - ausschließlich fortgeschrittene Tuberkuloseformen (95 % davon doppelseitig kaver-nös) und 25 Wochen mit täglich 0,5 bis 1,0 g Cycloserin behandelt. Die Anzahl der Sputumkonversionen erreichte 45 % bei den Cyclose-rin-Patienten, gegenüber 21 % bei der Placebo-Gruppe.

In der Regel geht aus den Berichten über Cycloserin-Anwendung her-vor, daß die Behandlungsergebnisse bei exsudativen Prozessen bes-ser sind als bei produktiven oder fibro-ulzerösen Verläufen. Die Pleuritis exsudativa spricht gut an, auch die miliaren Streuungen bilden sich zurück. 1959 wurde eine Gemeinschaftsuntersuchung über Cycloserin (Monotherapie) gestartet, die an neun deutschen Tuber-kulose-Kliniken durchgeführt wurde (darunter auch Berlin-Havel-höhe, das Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel, die Medizinische

Universitätsklinik Freiburg und das Krankenhaus Tönsheide). Bei dieser Gruppenuntersuchung waren Sputumkonversion und Röntgenbesserung Hauptkriterien für die Beurteilung. Ergebnis: Bei den nicht vorbehandelten Frischerkrankten trat in 52 % röntgenologisch eine Besserung ein, zwei Drittel Kavernen wurden kleiner, die Zahl der Positiven ging von anfänglich 80 % auf 25 % zurück. Aber auch in der Gruppe der Vorbehandelten und bisher unbeeinflussbaren Tuberkulosen, von Welchen 93 % kavernös waren und 43 % zum Teil multipel resistente Keime aufwiesen, war noch in 23,5 % der Fälle eine röntgenologische Besserung der Herde nachweisbar. 43,7 % der Kavernen wurden kleiner, in 5 % kam es sogar zu Kavernenschwund. Am Ende war nurmehr die Hälfte dieser Kranken positiv, also eine 50 %ige Konversionsrate bei den chronisch Tuberkulösen. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu bewerten, vor allem bei den Frischerkrankten. Eine gute Rückbildungstendenz vieler frischer Tuberkulosen allein unter der konservativen Ruhetherapie in den Lungenheilstätten ist auch aus der vorantibiotischen Zeit bekannt. Bei den chronisch Tuberkulösen mag das Ergebnis zweifellos über das hinausgehen, was man mit rein konservativen Maßnahmen erreicht hätte (164, 165).

Neben diesen doch eher positiv anmutenden Berichten standen auch Berichte über ausgesprochen schlechte Ergebnisse bei der Behandlung der Lungentuberkulose mit D-Cycloserin. In Deutschland war es vor allem F r e e r k s e n (162), der das D-Cycloserin als Medikament von nur untergeordneter Bedeutung im klinischen Gebrauch einstuft und letztlich Recht behielt. Für Freerksen ist Cycloserin schwach in seinem tuberkulostatischen Effekt, die Besserung des Allgemeinbefindens entspricht nicht einer Besserung im Röntgenbild und die ohnehin bescheidenen Behandlungserfolge sind inkonstant; im 3. oder 4. Behandlungsmonat läßt die Wirkung nach; oft kommt es sogar zu einer rapiden Verschlechterung. Die Sensibilitätsprüfung zeigt dann meist, daß sich auch gegen Cycloserin eine Bakterienresistenz entwickelt hat.

Faßt man die klinischen Erfahrungen zusammen, dann kann man sagen, daß D-Cycloserin als Tuberkulostatikum begrenzten Wert besitzt. In seinem tuberkulostatischen Effekt wird es von den meisten Autoren etwa der PAS gleichgesetzt, einige Autoren halten Cycloserin sogar

für wirksamer, doch sicher nicht zu Recht. Eine Vergleichsuntersuchung der Veterans Administrations of the US armed Forces, die sich über 14 amerikanische Tuberkulosekrankenhäuser erstreckte, zeigte deutlich, daß die Kombination INH-Cycloserin der bewährten Kombination INH-PAS unterlegen ist, nicht nur die Zahl der Sputumkonversionen und röntgenologischen Besserungen war signifikant kleiner, es trat auch früher INH-Resistenz auf (166). Epstein (167) stellte fest, daß bei Kombination von INH und Cycloserin eine INH-Resistenz genau so rasch zustande kommt wie bei INH-Monotherapie.

Die akute Toxizität des D-Cycloserins ist gering. Im Tierversuch entspricht sie etwa der des Penicillins. Auch beim Menschen ist keine Schädigung der parenchymatösen Organe zu beobachten. Da der Abbau aber etwas langsamer erfolgt als die Aufnahme, unabhängig von der Höhe der täglich erreichten Blutspiegel, kann bei längerer Verabreichung doch ein kumulativer Effekt auf das ZNS zustande kommen, der sich in psycho-nervösen Störungen äußert. Hierzu gehören die weitaus häufigsten Nebenwirkungen, hartnäckige und durch Analgetika kaum beeinflussbare Kopfschmerzen verbunden mit Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Störung des Gedächtnisses. Bedeutend ernster sind die zentral-nervös bedingten konvulsiven Erscheinungen und die psychischen Veränderungen zu beurteilen, vor allem die mit Bewußtlosigkeit einhergehenden epileptischen Anfälle. Georg Primer schrieb 1960 (im Tuberkulosearzt) über die Cycloserin-Therapie bei 24 Personen im Kindes- und Jugendlichen-Alter:

"Bei einem 19jährigen Mädchen mußte das Medikament nach 10 Tagen wegen auftretender Übelkeit abgesetzt werden; Übrigens die einzige Nebenwirkung, die wir beobachten konnten. Desgleichen hatten wir auch bei unseren früheren Versuchen keine wesentlichen Nebenwirkungen gesehen, auch von einem 1jährigen Jungen und von einem 8jährigen Kind war das Medikament gut vertragen worden." (168)

13. Die Eradikation der Tuberkulose, eine realistische Zielprojektion?

Am 17. 9. 1956 erhielt Gerhard D o m a g k den Paul-Ehrlich-Preis. Bei seiner Festrede wagte er einen Ausblick in die Zukunft. Es wäre sicher nützlich, sich heute - etwa 20 Jahre später - Gedanken darüber zu machen, was dieser verdiente Tuberkulosebekämpfer damals hoffte:

"Ich bin der Überzeugung, daß bei einem planmäßigen Ausbau der Chemotherapie der Tuberkulose diese in einem Jahrzehnt eine genauso wenig gefürchtete Infektionskrankheit geworden ist wie die früher so oft tödlich verlaufene Puerperalsepsis oder die Meningitis epidemica, die nach Einführung der Sulfonamide und Antibiotika ihren Schrecken verloren haben. Vielleicht erreichen wir das angestrebte Ziel, daß wir in Zukunft einmal schon die Entwicklung einer Kaverne unter ärztlicher Behandlung als einen Kunstfehler ansehen."

Sehr anachronistisch klingt es, wenn man der Hoffnung eines Wissenschaftlers von 1956 die Erfahrung eines namhaften Klinikers von 1954, der sich mit tuberkulosekranken Kindern befaßte, gegenüberstellt und erkennen muß, daß diese Feststellung 20 Jahre später an Aktualität kaum verloren hat. Z o e l c h (169) sagte:

"Eine erfreuliche Nebenerscheinung ist das seit Beginn der chemotherapeutischen Ära zunehmende ärztliche Interesse an der frühkindlichen Tuberkulose. Eine weniger erfreuliche, indirekte Folge der Chemotherapie ist die erhöhte Gefährdung der Kinder durch die offentuberkulösen Erwachsenen. Diese verlassen vorzeitig die Heilstätte, wenn sie durch die neuen Mittel temporär bazillenfrei geworden sind; nicht selten scheiden diese nach einiger Zeit wieder Erreger aus."

Daß dies so ist, bestätigt der Alltag in Gaißach, in der ich mehrere Monate als Medizinalassistent arbeiten konnte, immer wieder. Alle Maßnahmen, die nicht zu einer weitgehenden Ausheilung der Tuberkulose führen, so daß Neuansteckungen nicht mehr möglich sind, sind Halbheiten angesichts des entscheidenden Endziels der völligen Ausrottung der Tuberkulose.

14. Neue antibiotische Substanz gegen die Tuberkulose aus Japan - Kanamycin.

Im Jahre 1957 wurde von U m e z a w a (170, 171) und seinen Mitarbeitern in Japan eine Substanz aus Streptomyces kanamyceticus isoliert, die eine hohe antibiotische Wirkung zeigte und unter dem Namen Kanamycin bald in die Klinik Eingang fand. Das Wirkungsspektrum des Kanamycins ähnelt dem des Neomycin und Streptomycin. Es umfaßt vorwiegend die gramnegativen Bakterien, aber auch einige grampositive Bakterien sowie säurefeste Stäbchen. Bei bakteriologischen Prüfungen wurde nur eine sehr langsame Resistenzentwicklung von Staphylokokken und anderen Eitererregern festgestellt. Mycobacterium tuberculosis dagegen entwickelte schon nach kurzer Zeit Resistenz. Kanamycin soll langsam i. v. injiziert werden. Bei oraler Verabreichung wird von der gesunden Darmschleimhaut fast nichts resorbiert. Klinische Studien über die Kanamycinbehandlung der Lungentuberkulose wurden zuerst in Japan intensiv durchgeführt. Hierbei ergab sich, daß dieses Antibiotikum ein ausgezeichnetes Tuberkulostatikum und auch bei INH-, Streptomycin- und PAS-resistenten Fällen noch wirksam ist. In Japan hat Kanamycin am Anfang der sechziger Jahre breite Anwendung gefunden. Im übrigen Ausland wurde Kanamycin noch wenig eingesetzt. Einige Autoren, die es nur in fortgeschrittenen Fällen verwandten, berichteten, daß der Effekt nicht stark ist, andere, die es zu hoch dosierten, betonten die Toxizität von Kanamycin. 1962 beschrieb D o n o m a e (172), der in den vorausgegangenen Jahren den Forschungsausschuß für Chemotherapie der Tuberkulose des Kultusministeriums in Japan leitete:

"Kanamycin ist ein neues Tuberkulostatikum, dessen Wirksamkeit und Nebenerscheinungen fast völlig denjenigen von Streptomycin entsprechen. Zwischen beiden besteht keine Kreuzresistenz, so daß Kanamycin bei streptomycinresistenten oder allergischen Fällen mit Erfolg gegeben werden kann. Um einen guten Erfolg zu erzielen, müssen eine geeignete Auswahl der Fälle und eine zweckvolle Anwendungsweise beachtet werden."

Kanamycin, in Europa als sehr toxisch verschrien, hat sehr schwer in die Klinik Eingang gefunden. Bei einer Untersuchung durch das Physiologische Institut der Universität Erlangen - Nürnberg ergaben

sich folgende Wirkungen von Kanamycin auf das Gehör der Katze; drei Typen der Störung:

1. Vermehrung der Adaption;
2. Verminderung der Adaption infolge Minderung der nicht adaptierten Potentiale;
3. verminderte Adaption bei Verteilung der Hörkurven im Bereich großer Schallstärken wie beim Recruitment (173).

Aber - im Gegensatz zu Streptomycin - wird bei Einnahme von Kanamycin nicht nur von Ototoxizität berichtet, auch eine Nephrotoxizität wird diskutiert. Verschiedene Erkrankungen, Intoxikationen, Hämolyse oder Myelose, Ischämie und Wasser- oder Elektrolytverluste können eine histologisch und klinisch nachweisbare Nierenschädigung verursachen. Histologisch findet man eine trübe Schwellung der Tubuluszellen mit hyalin-tropfiger Degeneration, eine degenerative Verfettung und schließlich eine Zellnekrose. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Verstopfung der Tubuli, zu interstitiellen Veränderungen und schließlich zu einer akuten tubulären Insuffizienz oder zu einer glomerulären Obstruktionsinsuffizienz kommen. Derartige Tubulusveränderungen wurden damals tierexperimentell auch nach Verabfolgung von Viomycin und Kanamycin festgestellt. Während Streptomycin nur eine sehr geringe Nephrotoxizität aufweist, führt Kanamycin zu einer wesentlich stärkeren Nierenschädigung. Kuntz (174) kam 1962 bei der Verabfolgung von durchschnittlich 91,7 g Kanamycin je Patient in 109 Tagen zu folgendem Ergebnis: Bei 70 - 80 % der Kranken kam es zu einer akuten (toxischen) Tubulusschädigung, und zwar bei etwa 40 % der Fälle zu einer leichten, bei etwa 25 % zu einer mittelschweren und bei 10 % der Fälle zu einer stärkeren Nierenschädigung. Die klinischen Nierenbefunde bildeten sich bei etwa 90 % der Kranken innerhalb von 5 Wochen nach Behandlungsende wieder zurück. Behandelt wurden hier ca. 100 Personen. Der Versuch mit der Anlagerung von Pantothensäure brachte keine sichere Minderung der Neurotoxizität, bewirkte aber eine Verstärkung von Leber- und Nierentoxizität.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die durchgeführten Wirksamkeitsprüfungen keinen Zweifel darüber lassen, daß Kanamycin einen anti-tuberkulösen Effekt besitzt, welcher allerdings in Übereinstimmung

mit den Ergebnissen der Tierversuche wesentlich hinter dem des INH und bei gleicher Dosierung auch etwas hinter dem des Streptomycins zurückbleibt. Nach Möglichkeit wird man das Streptomycin dem Kanamycin vorziehen.

Als Kanamycin 1957 entdeckt wurde, hatte sich die Kombinationsbehandlung in der antituberkulösen Therapie schon etabliert.

15. Die Verhinderung der Resistenzbildung - Hauptaufgabe der Kombinationstherapie.

L i e b e r m e i s t e r (175) gab 1954 für die Ursachen des Zustandekommens einer resistenten Bakterienpopulation zwei Erklärungen: Eine Änderung der Eigenschaften der Mikroorganismen konnte 1. durch Mutation und 2. durch Dauermodifikation auftreten. Diese Feststellung hat bis heute ihre Gültigkeit und hat keine wesentliche Änderung erfahren.

Zum ersten Punkt: Mutationen in der Population eines Bakterienstammes treten spontan oder nach Induktion auf. Für Liebermeister gab es gewisse Beweise, daß die Mutation von 'Hemmstoff empfindlich' zu 'Hemmstoff resistent' nicht etwa erst durch das Tuberkulostatikum induziert wird, sondern spontan erfolgt. In dieser Betrachtung kam dem Tuberkulostatikum lediglich der für das Manifestwerden einer Resistenz entscheidende Einfluß zu. Diese Ansicht hat gerade in jüngster Zeit - allerdings in anderem Zusammenhang - neuen Boden gewonnen. Zu Anfang der fünfziger Jahre hatte man festgestellt, daß die Resistenzentwicklung gegen Penicillin einen anderen Typus zeigte, als die gegen Streptomycin. Die aufgetretenen Penicillin-resistenten Mutanten besaßen eine gewisse Gleichförmigkeit ihres Resistenzgrades, der nur wenig über dem Ausgangswert lag. Erst weitere Mutationen, die bei den Mutanten 1. Stufe auftraten, führten dann wieder zu höhergradig resistenten Keimen. Beim Streptomycin dagegen ist der Resistenzgrad der Mutanten der 1. Stufe außerordentlich unterschiedlich, so daß also ein sehr hoher Grad von Resistenz sprunghaft erreicht werden kann. Diese Beobachtungen machte vor al-

lem Demerec (176, 177, 178, 179), der von 1945 bis 1951 an der Resistenzforschung der Mikroorganismen - und besonders des Mycobacterium tuberculosis - arbeitete. Das Tempo der Resistenzentwicklung wird nun im Falle der Mutation einmal bestimmt vom Resistenzgrad der in einer Population auftretenden Mutanten und zum anderen von der Vermehrungsgeschwindigkeit der Mikroorganismen.

Zum zweiten Punkt: Bei der Dauermodifikation hingegen zeigt die Gesamtheit der Zellen einer Population einen gleichmäßig auftretenden Grad von Festigung. Die Resistenz des Stammes kann hierbei ohne Selektionsvorgang eintreten. Nach Absetzen des auslösenden Agens gewinnen die Mikroorganismen meist innerhalb weniger Generationen ihre ursprünglichen Eigenschaften wieder zurück. Bei der Mutation bleibt, da es sich um eine Änderung des Genotypus handelt, die eingetretene Resistenz nach Absetzen des Bakteriostatikums bestehen, sofern nicht etwa überlebende sensible Keime nunmehr ihrerseits gegenüber den resistenten Keimen durch Selektion die Oberhand gewinnen. Dies ist der Fall, wenn die resistenten Keime eine herabgesetzte Vermehrungsrate, eine abgeschwächte Virulenz, ein schnelleres Absterben, eine Änderung im Metabolismus haben die zu anderen Wuchsstoffansprüchen oder gar zu einer völligen Abhängigkeit von der Anwesenheit des Selektionsmittels führt, aufweisen. Bei INH z. B. scheinen solche Rückselektionen vorzukommen, da einerseits festgestellt wurde, daß INH-resistente Stämme im Vergleich zu den sensiblen Ausgangsstämmen geringer virulent sind, ihren Wuchsstoffbedarf geändert haben und andererseits Patienten-Stämme sowohl in vitro nach Passagen auf INH-freiem Substrat als auch in vivo nach Absetzen der INH-Therapie ihre Resistenz verlieren können. Angedeutet ist hier bereits die Adaptation - ein Begriff, der erst etwas später in der Bakteriologie in diesem Sinne auftaucht, daß nämlich Bakterien ein Agens, das zunächst gegen sie gerichtet ist, in ihren Stoffwechsel so aufnehmen, daß es ein mehr oder weniger wichtiger Bestandteil ihres Metabolismus wird.

Liebermeister kam damals - nach eingehendem Studium der Resistenzforschung zu dem Schluß:

"Der Vorteil einer Kombinationstherapie ist somit leicht vorstellbar: Man verhindert durch die Kombination zweier Hemmstoffe mit verschiedenen Angriffspunkten wechselseitig die Selektion der resistenten Mutanten, die durch nur ein Tuberkulostatikum stattfinden würde. Eine klinische Wirkungssteigerung durch Kombination kann

- a) durch eine direkte Erhöhung, also primär, resultieren (additive Wirkung) oder aber
- b) durch die Hemmung oder Verzögerung einer Resistenzentwicklung der Erreger, ohne daß damit eine direkte oder potenzierende Wirkung auf den Erreger selbst verbunden sein müßte; man kann dies als eine sekundäre oder indirekte Wirkungssteigerung der Behandlung auffassen. Die direkte wie auch die indirekte Wirkungssteigerung wird durch Kombination zweier oder mehrerer Bakteriostatika mit verschiedenen Angriffspunkten am Erreger, also mit verschiedenen Wirkungsmechanismen erreicht." (175)

Basierend auf den Erkenntnissen der bakteriologischen Resistenzforschung wurden neu entdeckte Mittel sofort auch in den verschiedensten Kombinationen klinisch getestet. Von einer ausgesprochenen Standardtherapie - oder besser Standardkombination - konnte man allerdings erst zu Anfang der sechziger Jahre - nach Entdeckung von Rifampicin und Ethambutol sprechen.

16. Dairin, ein tuberkulozides Präparat?

Rein historische Bedeutung haben die Rhodanidverbindungen, die nur der Vollständigkeit wegen erwähnt werden sollen.

G. D o m a g k machte folgende Feststellung:

"Da es unter der Behandlung mit Tuberkulostatika zu einer bindegewebigen Abriegelung des Herdes kommt, können unter Umständen in solchen Herden noch vorhandene Bakterien in der Erholungspause wieder vermehren, die sich aber bei wieder einsetzender Therapie infolge der bereits zur Ausbildung gekommenen Bindegewebskapsel nicht mehr so gut erreichen lassen wie zu Beginn der Therapie." (181, 182)

Dieses Problem der Chemotherapie der Tuberkulose wird durch eine bakteriologische Feststellung Henneberts (183) noch vertieft, der deutlich machte, daß der therapeutische Effekt wesentlich mehr auf der bakteriziden als auf der bakteriostatischen Auswirkung beruhe. Zieht man noch die Diffusionsprobleme am tuberkulösen Herd mit in Betracht, die es fraglich erscheinen lassen, ob trotz kontinuierlicher Zufuhr des Tuberkulostatikums auch nur über mehrere Stunden eine ausreichende tuberkulostatische Konzentration am Krankheitsherd herrschen kann, so ergaben sich sehr klare Forderungen für ein diese Unzulänglichkeiten angehendes Tuberkulose-Therapeutikum:

1. Es muß gefäßlos bindegewebige Indurationsbezirke durchdringen können.
2. Es muß auf die Tuberkelbakterien bakterizid wirken.

Diese Optimalforderungen hat Wilde (180) aufgestellt.

Schon 1936 berichteten Lockemann und Ulrich (184) über jene Salze der Rhodanwasserstoffsäure und ihren Tuberkelbakterien abtötenden Effekt. Darüber hinaus bewirkten diese Anionen eine starke Auflockerung der Kolloidstruktur und eine starke Quellung im Tierversuch. Wilde prüfte verschiedene Rhodanide und stellte schon im orientierenden hochgradige Unverträglichkeit fest. Weit bessere Ergebnisse erzielte Wilde mit dem Azorhodanid H. Aber klinische Erfolge von tragender Bedeutung stellten sich nicht ein. So berichtete 1958 Bassermann (185) aus Donaustauf:

"Es ist nicht recht verständlich, warum das Präparat DAIRIN - Azorhodanid H - mancherorts überhaupt noch als Tuberkuloseheilmittel diskutiert wird, da einige der präsumptiven Eigenschaften, so z. B. die behauptete Tuberkulozidie, von vorneherein so unwahrscheinlich und die bisher publizierten Erfolge in ihrer Dokumentation und kritischen Auswertung ungewöhnlich dürftig sind.

Vor etwa 3 1/2 Jahren haben wir 10 männliche Patienten verschiedenen Alters bis zu 4 Monate mit DAIRIN oral behandelt. Es handelte sich um eine recht einheitliche Gruppe von doppelseitigen, offenen, langsam progredienten Prozessen. Ein überzeugender regressiver Bildwandel wurde nicht beobachtet."
(185)

Free r k s e n (187) lehnte nach Versagen eines in seiner Durchführung nicht näher bekanntgewordenen Versuchs eine Wirksamkeit des DAIRIN ab. I. B r u c h m a n n (188) versuchte DAIRIN an 37 kindlichen Primärtuberkulosen (endothorakale Lymphknotenprozesse) und stellte einen überzeugenden Effekt nur in zwei Fällen fest. Ein Fall zeigte unter der Behandlung rapide Verschlechterung. Das Gros der Befunde ließ einen signifikanten bzw. überhaupt jeglichen therapeutischen Einfluß vermissen.

17. Die Tuberkulose als sozialhygienisches Problem für die Kommunen.

Das Bild der Lungentuberkulose hat sich nun - vergleichen wir das Bild der vierziger Jahre mit dem Ende der fünfziger Jahre - weitgehend geändert. Früher war die Tuberkulose wie schon früher ausgeführt, ein Problem der Mortalität. Durch die moderne Chemotherapie ist die Sterblichkeit auf einen geringen Prozentsatz zurückgegangen. Andererseits ist in vielen Fällen der Lungentuberkulose eine Restitutio ad integrum nicht möglich. Dadurch wird die Tuberkulose mehr als früher ein Invaliditätsproblem. Die Tuberkulosesterblichkeit war 1954 auf 2,0 je 10.000 Einwohner (= 0,02 %) abgesunken. 1956 betrug diese Zahl 1,9. Hier nun spätestens zwingt die Tuberkulose wieder einmal zum Umdenken, denn im Gegensatz zu den Tuberkulose-Todesfällen haben die Erkrankungen, was die ansteckende Tuberkulose betrifft - und nur diese ist wegen des Kriteriums des Tuberkulosebakteriennachweises im Auswurf die statistisch relevante Gruppe - einen auch nur annähernd parallelen Rückgang nicht aufzuweisen. Diese statistisch gesicherte Diskrepanz zwischen Tuberkulose-Mortalität und Morbidität an ansteckenden Lungentuberkulosen - ein Phänomen, das Ende der fünfziger Jahre deutlich (aber auch schon 1954 auf der Internationalen Tuberkulosekonferenz in Madrid beginnend) zu Tage trat - ist sicher durch mehrere Faktoren bedingt. An erster Stelle steht die bessere Erfassung, sowohl im ganzen (Intensivierung der Tuberkulosefürsorge, Röntgenreihenuntersuchung der Bevölkerung), als auch im einzelnen z. B. durch die Verbesserung der Tuberkulosedagnostik. An zweiter Stelle stehen die besseren Lebensbedingungen,

unter denen die Menschen in unserem Bereich leben. An dritter Stelle sei der Ausbau der Tuberkulosetherapie genannt, vor allem natürlich die Tuberkulostatika. Mit der Zunahme der überlebenden Tuberkulösen und hier ist die Ursache in der Tuberkulosebekämpfung zu suchen - trat die Tuberkulose in verstärktem Umfang auch als sozialhygienisches Problem an die Gesellschaft heran. Waren früher die Tuberkulosekranken - die Schwindsüchtigen - unweigerlich dem Tode geweiht, so mußten in verstärktem Maße die noch Gesunden geschützt werden. Am 5. 10. 1957 hielt Gerhard D o m a g k (189) anläßlich der Sitzung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose einen Vortrag über die Chemotherapie der Tuberkulose und begann mit den Worten:

"Wir leben nicht mehr in der Zeit - es sind kaum 10 Jahre her -, als noch Zweifler, ja heftige Gegner der Chemotherapie der Tuberkulose vorhanden waren. Zu zweifeln ist immer richtig - auch wenn man gar nichts versteht -; es scheint immer noch kritisch und wissenschaftlich, wenigstens dem, der sich nicht sicher ist. Es gibt ja auch heute noch Zweifler am grundsätzlichen Wert der Chemotherapie der Tuberkulose, aber doch wohl nicht mehr in unserem Kreis. Zweifeln darf man hingegen und sollte man sogar noch viel mehr an der richtigen Durchführung dieser Therapie. Einem, der sich hier auskennt, ist nur allzu bewußt, wieviele Fehler doch gemacht werden. Man braucht nur Aufsätze jüngsten Datums über neue chemotherapeutische oder antibiotische Mittel zu lesen - zunächst experimentelle Arbeiten, dann aber bisweilen auch ohne jede experimentelle Grundlage, sogar Mitteilungen über klinische Erfolge in Heilstätten usw. - so über Rhodanverbindungen, Cyanacetylhydrazid, unzweckmäßige PAS-Verbindungen, Pyrazinamid und neue Antibiotika, die z. T. so teuer sind, daß sie ein armer Patient überhaupt nicht bezahlen könnte! - Aber in diesen Fällen könnte man ihn dazu nur beglückwünschen, daß er nur mit den allzu billigen, hochwirksamen INH-Präparaten behandelt wird." (189)

18. Entdeckung von Aethyl-thioisonicotinsäureamid.

Sehr ähnlich dem INH in der Strukturformel war ein neues Tuberkulostatikum, das 1959 der staatlich bakteriolog. Untersuchungsanstalt in Regensburg zur Verfügung gestellt wurde. Das Präparat wurde in Deutschland unter der Bezeichnung 'Bayer 5312' seitens der Farbwerke Bayer/Leverkusen geprüft und wurde unter der Bezeichnung IRIDOCIN später in den Handel gegeben. Bayer 5312 ist das 2-aethyl-thioisonicotinsäureamid. R i s t (190) und B r o u e t (191, 192, 193, 194) hatten bereits 1958 über gute Erfahrungen mit diesem Mittel berichtet, das in Frankreich unter dem Namen Th 1314 bekannt war. Erstmals synthetisiert wurde dieses Präparat von L i e b e r m a n n und M o y e u x (195) schon im Jahre 1956. Das Medikament war sowohl bei der Prüfung in vitro als auch in vivo gleich gut, vor allem aber - und das war gegen Ende der fünfziger Jahre noch sehr wichtig - zeigte es sich gegen INH-resistente Bakterien voll wirksam. Eine Kreuzresistenz gegenüber INH konnte auch nicht festgestellt werden. Nach R i s t (190) besaß das Th 1314 gegen *Myconacterium tuberculosis* etwa die doppelte Wirkung des Streptomycins und etwa 1/10 der INH-Wirkung, während indessen die akute Toxizität nur 10 % derjenigen des INH entsprach. Bemerkenswert war auch das gute Penetrationsvermögen in der Zelle, das fast dem des INH gleichkommt. Die bakteriologische Untersuchungsanstalt Regensburg kam dann im Januar 1961 zu dem Schluß, daß IRIDOCIN ein sehr wirksames Tuberkulostatikum ist, mit voller Wirksamkeit auch gegen INH-resistente Tuberkelbakterien. Das Institut teilte weiter mit: Iridocin rufe in einer Dosierung von 15 - 20 mg/kg Körpergewicht teilweise starke Unverträglichkeitserscheinungen hervor, vor allem gastrointestinale Störungen, die bei etwa 10 bis 15 % der Kranken eine längere Behandlung nicht gestatteten. Bei etwa 50 % der Kranken war eine Therapie mit dem Prüfpräparat lange Zeit möglich. Ernstere und irreparable Nebenwirkungen waren nicht festzustellen. Die durch das Medikament verursachten Störungen gingen nach Absetzen des Präparates in allen Fällen zurück. Ingeborg S c h ü t z (196) berichtete 1961 in der deutschen Med. Wochenschrift, daß in ihren Tierversuchen (Maus) Äthionamid - so wurde Th 1314 nun pharmakologisch genannt - etwa zehnmal weniger wirksam ist als INH. Es sei aber nur ein Fünftel so toxisch und könne demnach höher dosiert werden. Im Vergleich mit

Streptomycin sei Äthionamid zweimal wirksamer. In dieser Arbeit heißt es unter anderem:

"Der Effekt des Äthionamids auf die menschliche Lungentuberkulose wird als sehr günstig beurteilt. Es sei namentlich dem Isoniazid und dem Streptomycin deshalb vergleichbar, weil es chronische Tuberkulosen und auch die Meningitis tuberculosa zu heilen vermöge, wodurch es eventuell zu den 'großen Mitteln' zu rechnen sei.

Äthionamid wird in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 1 g gegeben, das sind etwa 15 mg/kg Körpergewicht. Bei höheren Dosen treten Nebenwirkungen allgemeiner Art auf. Diese sind fast ausschließlich subjektiver Natur und äußern sich in Appetitmangel, Übelkeit, Brechreiz mit entsprechendem Gewichtsverlust. Organische Störungen waren bisher unter der Behandlung nicht sicher nachweisbar." (196)

Wir wissen heute, daß Äthionamid nicht zu den Tuberkulostatika der ersten Reihe gezählt werden kann. Es ist vergleichbar mit PAS, wobei die Nebenwirkungen bei ETH bedenklicher sind als bei PAS. Die praktisch wichtigste Intoleranz zeigt sich nach wie vor am Intestinaltrakt und äußert sich in Magen-Darmspasmen und Diarrhöen, die oftmals zum Absetzen des Medikaments zwingen. Auch psychisch wird über Depressionen, Unruhe, Schlaflosigkeit geklagt. Psycho-neurale Symptome können bei intravenöser Verabfolgung sich bis zu Polyneuritiden, retrobulbären Neuritiden, halluzinatorischen Delirien und Suizidversuchen steigern. Insgesamt aber ist den übrigen zweit- und drittklassigen Tuberkulostatika ETH im allgemeinen überlegen. Über gute Erfolge bei Kindern berichtete Gerbeaux (200), der 1965 156 Kinder im Alter zwischen 7 Monaten und 16 Jahren mit Thioamiden behandelte.

Generell kann man sagen, daß Äthionamid bei Potatoren, Epileptikern und Psychotikern nicht anzuwenden ist. Es steht in seiner tuberkulostatischen Wirksamkeit dem Ethambutol und dem Rifampicin offenbar nicht wesentlich nach, hat sich aber wegen seiner häufig auftretenden gastrointestinalen und zentralnervösen Störungen bei Dosierungen über 0,75 g/die nicht so recht eingebürgert. Es kommt aber bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegen INH, EMB und RMP, bei sogenannten 'ausgebrannten' Fällen, zur Anwendung.

Da, wie schon erwähnt, das Äthionamid vom Verdauungstrakt nicht immer einwandfrei vertragen wurde, führte die Suche nach chemisch verwandten Substanzen mit mindestens gleicher Wirkung auf die Tuberkulose, aber besserer Magen-Darm-Verträglichkeit zu Prothionamid, dem nächst höheren Homolog. Das Derivat des Äthionamids, das von der Firma Bayer als EKTEBIN in den Handel kam, sollte besser verträglich sein. Auch es gehört in die Reihe der Thioisonicotinsäureamide.

M o l i n a, C h e m i n a t, P a s s e m a r d u n d A i c h e (198) schrieben 1966 von guten Erfolgen bei der Anwendung von Prothionamid in 200 Fällen von Lungentuberkulosen. Unter der Einnahme von Prothionamid wurde regelmäßige Gewichtszunahme beobachtet. Nach 6 - 9 Monaten Krankenhausaufenthalt wurde die Behandlung zu Hause fortgeführt. G e r b e a u x (200) berichtete über die Anwendung von Prothionamid bei Kindern und stellte bei diesem Präparat bessere Magenverträglichkeit fest, als bei Äthionamid. Wegen der guten Verträglichkeit von Prothionamid empfahl Gerbeaux seine Anwendung bei großen mediastinalen Adenopathien in Kombination mit INH und Kortikoidtherapie.

19. Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie.

Um zu vermeiden, daß Kinder, die ohne BCG-Schutz leben, offentuberkulösen Erwachsenen schutzlos ausgeliefert sind, empfahl S p i e ß (139) 1959 eine neue Form von Schutzmaßnahmen. Er benutzte dabei die Begriffe 'Chemoprophylaxe' und 'präventive Chemotherapie'.

Spieß:

"Von Chemoprophylaxe sprechen wir, wenn beim noch nicht infizierten Individuum durch einen Wirkstoff das Angehen einer Infektion möglichst vermieden, deren Ausdehnung zur Erkrankung jedenfalls verhindert werden soll.

Als präventive Chemotherapie bezeichnen wir die Behandlung eines Infizierten, um die Erkrankung und bei Krankheit die nachfolgenden Komplikationen zu verhüten." (139)

Hinter diesen Begriffen steht die sehr vernünftige Überlegung, daß, wenn man mit der Tuberkulose wirklich fertig werden will, das *Mycobacterium tuberculosis* im Körper erst gar nicht angehen darf. Die notwendige Immunität bekommt das Kind hierbei nicht durch die aktive Auseinandersetzung mit dem Erreger, sondern durch die Impfung mit ungefährlichen attenuierten Bakterien (lebender Rindertuberkel-Stamm, der durch jahrelange Züchtung in Rindergalle seine Virulenz soweit eingebüßt hat, daß zwar noch der tuberkulöse Primärkomplex am Orte der Impfung entsteht, jedoch keine fortschreitende Tuberkulose).

Spieß empfahl nun für nicht-infizierte, gesunde Personen bei temporär erhöhter Tuberkuloseexposition und für nicht-infizierte gesunde Säuglinge und Kleinkinder mit fraglicher Infektion oder Exposition die Chemoprophylaxe mit INH.

Bei der präventiven Chemotherapie empfahl Spieß auch INH, aber besser in Kombination mit Streptomycin. Auch in dieser Einstellung zur Tuberkulose zeigt sich wieder ein Teil jener Wendung im Verhalten des Menschen zur Tuberkulose überhaupt, von der weiter vorne bereits gesprochen wurde. Hat sich das *Mycobacterium tuberculosis* im menschlichen Körper einmal manifestiert, wird es mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln bekämpft; besser wäre es aber, diesem Bakterium im menschlichen Körper überhaupt keine Wirkungschance zu geben.

20. ISOXYL - ein neues Tuberkulostatikum für die ambulante Behandlung?

Im Jahre 1958 erschien ein neues Tuberkulostatikum, das im weiteren Verlauf ebenso umstritten war, wie 1952/53 das Cycloserin. Über die Aktivität dieser Substanz in vivo und in vitro berichteten T a c q u e t (201) und Mitarbeiter zum ersten Male im Jahr 1958. Es handelte sich um das 4,4'-Diisoamyloxythiocarbanilid, eine Substanz aus der Gruppe der N,N'-Diarylthioaurea. Diese Substanz wurde erstmals von B u u - h o i und X u o n g (202) synthetisiert. R i n k (203) schrieb, lange nach der Entdeckung dieses

Präparats, im Jahre 1967 noch in der Zeitschrift für Tuberkulose:

"Wenn wir nun noch einen kurzen Blick auf die Liste unserer Chemotherapeutika werfen, so ist es nicht allzu viel, was sich in der Ambulanz über einen hinreichend langen Zeitraum wirksam kombiniert verabreichen läßt ... Es bleibt eigentlich nur die Kombination von Isoniazid und ISOXYL übrig, die vom Patienten hinreichend lange vertragen wird." (203)

Diese Zeilen voraus, da es im Kampf um Thiocarlid, das als Isoxyl und als DAT-Wander im Handel ist, auch Autoren gab, die diesem Präparat fast keinen Stellenwert in der antituberkulösen Therapie einräumen wollten. In der Panel-Diskussion allerdings am V. Internationalen Kongreß für Chemotherapie unter dem Vorsitz von F. T r e n - d e l e n b u r g (204), an der sich u. a. auch E u l e , F a v e z , G a l l e n , G y s e l e n , K a m p e l m a n n , L a m y , S u n a h a r a , U r b a n c i k , S c h ü t z und T o d i s i j c s u k beteiligten, kam die Mehrzahl der Teilnehmer übereinstimmend zu der Ansicht, daß Isoxyl sich wegen seiner guten Verträglichkeit zur ambulanten Anwendung besonders empfiehlt. Thiocarlid ist ein Tuberkulostatikum, das eindeutig die geringsten Nebenwirkungen aufweist, auf alle Fälle weniger als INH. Deshalb kann man natürlich verstehen, warum dieses Präparat plötzlich so im Mittelpunkt des medizinischen Interesses stand.

1963 auf dem Internationalen Tuberkulose Kongreß in Rom, berichteten R o g e r und Mitarbeiter (205) des Webb-Warin-Institutes für Medizinische Forschung, Department of Medicine des Medical Center der Universität von Colorado und dem Jewish Hospital, Denver Colorado:

"ISOXYL wird seit etwa drei Jahren klinisch von uns geprüft. Im Dezember 1962 gaben wir anlässlich des Symposiums der Belgischen Gesellschaft für Tuberkulose eine Übersicht der bereits erzielten Ergebnisse mit dem Präparat. In vitro ist es gegen *Mycobacterium tuberculosis* und gegen wilde sowie auch gegen auf andere Tuberkulostatika resistente Stämme aktiv. In vivo ist es gegen die akute Tuberkulose bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen aktiv. Es ist weitgehend atoxisch beim Menschen und bei den Versuchstieren." (205)

Verschiedene Beobachter, besonders in den USA, stellten sich nun aus folgenden Gründen ernsthaft die Frage nach der Wirksamkeit von ISOXYL:

- a) Es verbindet sich schwer mit Eiweiß.
- b) Es ist wasserunlöslich.
- c) In Kurzzeitbeobachtungen wurde es zum größten Teil im Darm gefunden.
- d) Nur geringe Spuren des Mittels wurden in den ersten acht Stunden nach der oralen Verabreichung im Serum gefunden.

R o g e r (205) kam nun bei seinen Arbeiten zu dem Ergebnis, daß ISOXYL doch mikrobiologisch im Serum nachgewiesen werden kann, wenn man für die Untersuchung die geeignete Zeit wählt. Das Präparat wird langsam resorbiert und eliminiert. Es zeigt keine Akkumulationstendenzen. Seine Resorption scheint durch Ölverabreichungen beschleunigt zu werden. Seine Langzeit-Toxizität beim Menschen, in Tabletten verabreicht, ist sehr niedrig. Die Ergebnisse von R o g e r (205) zeigten, daß ISOXYL ein wertvolles Antituberkulosemittel sein könnte. In Deutschland waren es vor allem F r e e r k s e n (207, 208) bei der Erwachsenentherapie und P. Ch. S c h m i d (206) in der Pädiatrie, die die klinische Brauchbarkeit dieses Präparates geprüft haben. Auf dem 8. Kongreß für Lungenkrankheiten des 'American College of Chest Physicians 1964 in Mexico City vertrat F r e e r k s e n (209) die Auffassung, daß ISOXYL de facto zur Kategorie der sogenannten 'Kleinen Tuberkulostatika' zähle, und sich die klinischen Auswertungen für die Anwendung beim Menschen ziemlich lange hinauszögen. Für Freerksen war es damals offensichtlich, daß man mit ISOXYL bei den kleinen Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Maus) sogar im Falle schwerer experimenteller Tuberkulose gute Resultate unter Verabreichung von ebenfalls klinisch tolerierten Dosen (100 mg/kg) erzielen konnte. K a m p e l m a n n (210) berichtete über einen ISOXYL-Monotherapie-Versuch an ausschließlich unbehandelten Fällen. Dabei machte Kampelmann die Erfahrung, daß sich größere Kavernen unter ISOXYL häufiger und stärker verkleinerten als kleine Kavernen. Die Negativierung wurde in der kurzen Behandlungszeit von 6 - 8 Wochen am meisten bei jenen Patienten festgestellt, die Träger kleiner Kavernen waren.

Freour (211) konnte bei der klinischen Anwendung von ISOXYL auch nur Erfolgversprechendes mitteilen. Paul Freour, Ordinarius für Hygiene und Klinik der Tuberkulose an der Fakultät für Medizin und Pharmazie der Universität Bordeaux behandelte 56 lungen-tuberkulöse Kinder mit einer Kombinationstherapie bestehend aus ISOXYL und INH oder PAS. Nach der dreimonatigen Behandlung konnte Freour die ausgezeichnete Verträglichkeit dieser von ihm gewählten Kombination feststellen. Er wagte sogar die Vermutung, ISOXYL könne später für die Monotherapie der tuberkulösen Primärinfektion herangezogen werden.

Von heute aus gesehen kann man sagen, daß das Thiocarlid zweifellos ein schwaches Tuberkulostatikum ist. Aus der großen Zahl der klinischen Erfahrungsberichte, die insbesondere in den letzten Jahren erschienen sind, läßt sich aber doch entnehmen, daß Thiocarlid zumindest bei Kombinationsbehandlung in der Lage ist, die Resistenzentwicklung gegenüber einem Kombinationspartner zu verhüten. Dieser Aufgabe wird es ebenso gerecht wie PAS, der es auch bezüglich der Verträglichkeit eindeutig überlegen ist.

21. Die Madras-Studie.

Ende der klassischen Tuberkulosetherapie.

Die schon früher erwähnte Wende in der Tuberkulosebekämpfung begann nun auch zu Beginn der sechziger Jahre, sich in der Klinik, bei den Ärzten auszuwirken. War früher die Heilstättenbehandlung der Tuberkulose im Bewußtsein der Gesellschaft verankert, so versuchte man jetzt langsam die 'Heilstätte' aus der Tuberkulosebehandlung hinauszukomplimentieren. Immer mehr wurde von der 'ambulanten' Behandlung der Tuberkulose geredet. Der 'Akut-Kranke', der offene Tuberkulöse sollte - wie bei anderen Krankheiten auch - 2 - 3 Monate im Krankenhaus gründlich kombiniert 'chemotherapiert' werden, anschließend sollte er bis zur endgültigen Abheilung des tuberkulösen Geschehens ambulant weiterbehandelt werden. Es war die sogenannte 'Madras-Studie', die von einer erfolgreichen ambulanten Behandlung im Jahre 1962/63 berichtete. Der Vorläufer der 'ambulanten Behandlung' war eigentlich die 'intermittierende Chemotherapie', und die-

se war eigentlich das Ergebnis vielfältiger und intensiver Überlegungen seitens der Ärzteschaft, wie man es schaffen kann, eine annähernd 100 %ige Zuverlässigkeit bei der Einnahme der Tuberkulostatika zu erreichen. Obwohl bei vielen Patienten eine gewisse Unregelmäßigkeit ohne Bedeutung ist, gab es immer Beweise, daß die unregelmäßige Einnahme der Medikamente als Hauptgrund für Versager anzusehen war. Sowohl in den Entwicklungsländern, als auch in den Industrieländern haben einige Autoren versucht, die Schwierigkeiten dadurch zu umgehen, daß jede Dosis eines Therapieregims mit täglicher Einnahme unter direkter Aufsicht gegeben wurde. Die Einführung einer überwachten intermittierenden Chemotherapie mit 2mal wöchentlicher Einnahme hätte jedoch das ganze Problem der Überwachung der Chemotherapie der Tuberkulose radikal geändert. Die Hintergründe der Einführung eines echt intermittierenden Therapieschemas sind von Interesse. In der ersten Zeit des Bestehens des Tuberkulose-Chemotherapie-Zentrums in Madras erwies sich, daß die Patienten nur unregelmäßig ihre perorale Medikation wahrnahmen. Fox (212) schrieb darüber 1958. Dies war nicht nur, wie viele seinerzeit glaubten, auf das unansehnliche Äußere und die Nebenwirkungen der bitteren, voluminösen PAS zurückzuführen. Unregelmäßige Einnahme wurde bei den Patienten in Madras nicht nur mit Isoniazid und PAS, sondern auch mit Isoniazid allein, sogar mit den damals noch üblichen Calcium-Lactat-Placebo-Tabletten beobachtet. In dieser Zeit - um 1960 - wurde in einer Studie in Madras festgestellt (Bull. WHO), daß die tägliche Gabe von 400 mg Isoniazid in einer Dosis trotz täglich mehrstündiger Intervalle, ohne nachweisbaren Isoniazidspiegel im Serum wirkungsvoller war, als dieselbe Dosierung von 400 mg täglich in zwei Dosen zu 200 mg, die, im Gegensatz zur Einzeldosis, eine über 24 Stunden anhaltende Hemmkonzentration von Isoniazid im Serum bewirkten. Armstrong und Peart (213) wiesen auch darauf hin, daß Chemotherapie mit Isoniazid bei Eskimos erfolgreich war, obwohl sie mehrere Stunden täglich kein Isoniazid im Serum hatten, da Eskimos, genetisch bedingt, Isoniazid schnell inaktivieren. Nach diesen Beobachtungen war es klar, daß, entgegen der damals gängigen Meinung, der beständige Schutz durch ausreichende Konzentration von Isoniazid im Serum nicht entscheidend für den therapeutischen Erfolg sein konnte. So erschien es daher wahrscheinlich, daß Isoniazid auch bei intermittierender Gabe wirksam sein

könnte und zwar vor allem bei so hohen Isoniazid-Gaben, die zu einer hohen Konzentrationsspitze im Serum führten, daß ein größeres Flächenintegral erreicht wurde als mit Einzeldosen von 400 mg. Erst gegen Ende der sechziger Jahre und Anfang der siebziger Jahre bewiesen experimentelle Arbeiten die Wirksamkeit der intermittierenden Therapie. Es waren Arbeiten aus der Gruppe um Professor M i t c h i - s o n (214 vom British Medical Research Council) und von C a n e t - t i (215), Frau G r u m b a c h und Mitarbeiter (214) im Pasteur-Institut. Ebenso gab es in vitro Versuche, bei denen Tuberkulostatika auf Tuberkulosebakterien einwirkten und beobachtet wurde, wie lange die Teilung der Tuberkulosebakterien gehemmt werden konnte. Diese Studie zeigte, daß ein einziger, relativ kurzdauernder Kontakt mit einigen Tuberkulostatika, darunter Isoniazid und Streptomycin, die Teilung der Tuberkulosebakterien einige Tage lang völlig hemmte, obwohl die Erreger keinen Kontakt mehr mit dem Medikament hatten. Dieses 'Einfrieren' der Tuberkulosebakterien nach einmaligem Kontakt mit dem Medikament erklärt den Erfolg der intermittierenden Einnahme, denn jede Dosis des Medikaments verhindert die Teilungsaktivität, bis die nächste Dosis gegeben wird und so fort. Diese experimentellen Laboratoriumsmodelle waren von besonderer Bedeutung, da sie jetzt dazu benutzt werden konnten, erfolgversprechende Kombinationen herauszufinden. Die grundlegende klinische Studie, mit der die intermittierende Behandlung ans Licht der Weltöffentlichkeit rückte, erfolgte mit ambulanten Patienten in Madras jedoch damals ohne wissenschaftlich abgesicherten Hintergrund. Die Patienten hatten im Durchschnitt schwerere Erkrankungen und ausgeprägtere Kavernenbildung als die Patienten in Industrieländern. Die zwei untersuchten Kombinationen waren:

- a) Streptomycin 1 g i.m. und
Isoniazid 14 mg/kg Körpergewicht p.o.
- zu gleicher Zeit an zwei Tagen in der Woche -.
- b) Die orale Standardtherapie mit
Na-PAS 10 g und
Isoniazid 200 mg
- täglich, aufgeteilt in zwei gleiche Dosen -.

Die PAS-Isoniazid-Kombination ist in einer Reihe kontrollierter kli-

nischer Studien, besonders in Ostafrika, untersucht worden. Sie führte unabhängig von der Schwere der Erkrankung in etwa 80 - 90 % zum bakteriologischen Stillstand der Erkrankung. Sie stellte in Madras eine sehr brauchbare Vergleichskombination dar, war sie dort doch bereits vor der Studie mit intermittierenden Einnahmen in zwei früheren Studien schon untersucht worden. Die Medikamente für das orale Standard-Schema (PAS-Isoniazid) wurden wöchentlich an die Patienten ausgeteilt. Die Selbsteinnahme wurde sehr sorgfältig in der Wohnung des Patienten überwacht. So wurden die Medikamentenvorräte überprüft, um sicher zu sein, daß der Patient die Medikamente regelmäßig einnahm. Desgleichen wurde Urin bei überraschenden Hausbesuchen gesammelt und auf Anwesenheit von Tuberkulostatika überprüft. Wir müssen annehmen, daß wirklich die sorgfältigsten Sicherheitsmaßnahmen getroffen wurden. Jetzt kommt das wichtigere: Die Patienten, die mit der Streptomycin-Isoniazid-Kombination behandelt wurden, besuchten das Ambulatorium - das wäre bei uns z. B. der Hausarzt - zweimal in der Woche und mußten dort jedesmal ihre INH-Dosis unter direkter Aufsicht des Personals schlucken. Im Anschluß daran bekamen die Patienten ihre Streptomycininjektion. Drei oder vier Tage später kamen sie erneut, um die zweite Hälfte ihrer Medikamente für die Woche zu erhalten. Besonders eindringlich muß man darauf hinweisen, daß jede Einzeldosis von Isoniazid ungewöhnlich groß war, ein Patient von 80 kg Körpergewicht bekam 1100 mg INH als Einzeldosis, und allem Anschein nach war dies von entscheidender Bedeutung. Nun das Ergebnis nach einem Jahr: Die intermittierende Einnahme war in einem sehr hohen Prozentsatz erfolgreich: Bei 94 % der Patienten kam die Krankheit zum Stillstand. Sie war sogar etwas wirksamer als die PAS-INH-Kombination, die in 85 % der Fälle zum Stillstand der Krankheit führte (216).

22. Reaktion in den Industrieländern auf die intermittierende ambulante Therapie der Tuberkulose.

Positive Ergebnisse polnischer, algerischer, britischer und amerikanischer Studien.

Da ich glaube, daß der ambulanten intermittierenden Chemotherapie, der modernsten Form der Tuberkulosebekämpfung, die Zukunft gehören wird, gehe ich intensiver auf diesen modernen Aspekt der Chemotherapie ein und will noch über eine Studie in der Tschechoslowakei - in Zentral-Böhmen - berichten, vor allem deshalb, weil hier ein Organisationsplan aufgezeigt wird, der meines Erachtens - trotz der verschiedenen Staatsformen - auch für uns nachdenkenswert erscheint. Bei uns in den Industrieländern ist die intermittierende Therapie hauptsächlich zur Fortsetzung einer anfänglichen Dreifachtherapie interessant. Und gerade in dieser Hinsicht verdient diese kontrollierte Gemeinschaftsstudie des Tuberkulose-Dienstes in Zentral-Böhmen unter der Leitung von F. P o l a n s k y (217) in Verbindung mit der Weltgesundheitsorganisation und dem British Medical Research Council besonderes Interesse. In dieser sorgfältig kontrollierten Studie folgte einer konventionellen täglichen Dreifachtherapie mit Streptomycin + PAS + INH über drei Monate, entweder Selbsteinnahme von PAS und INH oder zweimal wöchentlich Streptomycin + INH in hoher Dosis. Diese Studie ist von besonderem Interesse, da 28 Dispensaires (kleine Ambulanzen in der Nähe der Wohnung), ärztliche Praxen, Poliklinik, Krankenhaus und die Werksambulanz (in der Nähe des Arbeitsplatzes) beteiligt waren. Bei der Art und Weise, wie diese überwachte intermittierende Therapie organisiert wurde, sollte es den Patienten möglich gemacht werden, ihre Medikamente entweder in einer Klinik, in einer Fabrik, in der Sprechstunde eines Arztes, in einem günstig gelegenen Gesundheitszentrum oder Hospital, zu erhalten, oder eine Schwester besuchte den Patienten in seiner Wohnung oder an seinem Arbeitsplatz. Wenn ein Patient in die Studie aufgenommen wurde, wurde die Lage seiner Wohnung, seines Arbeitsplatzes und der tägliche Weg zum Arbeitsplatz ermittelt und danach die am günstigsten gelegene Behandlungsmöglichkeit an Hand einer Landkarte ausgewählt. Ergebnis: Nach einem Jahr dieser intermittierenden Chemotherapie gab es bei 87 Patienten, bei denen die Chemotherapie mit PAS und INH weitergeführt worden war, keine Versager,

ebensowenig bei den 103 Patienten, die mit der INH + Streptomycin-Kombination behandelt wurden.

Es spricht also einiges dafür, daß in den nächsten Jahren eine derartige überwachte intermittierende Chemotherapie in steigendem Maße in den Industrieländern sich durchsetzen wird, da die Kontrollen der Chemotherapie des Patienten gestatten, was bei selbstverabfolgter oraler Therapie einfach nicht möglich ist. Ebenfalls mit ausgezeichnetem Erfolg wurde diese Therapie in Algerien, 1966 in Großbritannien und 1968 in den USA angewandt. Die zweite Madras-Studie, wo man versucht hat, eine intermittierende Chemotherapie mit nur einer wöchentlichen Medikamentenverabfolgung durchzuführen, ist bedeutend schlechter ausgefallen. Nur 66 % der Patienten erzielten befriedigende Erfolge. R a d e n b a c h (218) vertrat erst in jüngster Zeit (1973) eine doch zurückhaltendere Meinung gegenüber der intermittierenden Chemotherapie wenn er sagt:

"Mit großartigen Untersuchungen ist gezeigt worden, daß sich bei unvorbehandelten Fällen eine strikt überwachte Medikamenteneinnahme während der gesamten Behandlungszeit durch eine von Anfang an intermittierende Behandlung an zwei Tagen der Woche in Entwicklungsländern realisieren läßt und auch befriedigend wirksam ist; die Ergebnisse entsprechen aber nicht denen bei täglicher Medikamentengabe, so daß diese Behandlungsart für Industrieländer - auch aus anderen Gründen - vorläufig nicht in Frage kommt."
(218)

R a d e n b a c h (218) und auch Z i e r s k i (219), (der über dieses Thema in Tokio sprach), traten aber sehr stark für eine Zwei-Phasentherapie ein. Sie finden es sehr erfolgversprechend, im Anschluß an eine tägliche Medikamentengabe in der Intensiv-Anfangsbehandlungsphase unvorbehandelter Kranker eine ambulante, intermittierende, strikt überwachte Medikamentenverabreichung in der zweiten Behandlungsphase vorzunehmen. Bei einer Untersuchung von Z i e r s k i (219) wurden 252 Patienten erfaßt. Die Behandlung erstreckte sich über ebenfalls zwei Perioden. In den ersten 12 Wochen erhielten die hospitalisierten Patienten täglich 25 mg/kg Äthambutol und 600 mg Rifampicin als Einzeldosis. In der zweiten Behandlungsphase verabreichte man ambulant 50 mg/kg Äthambutol und 1200 mg

Rifampicin entweder ein- oder zweimal wöchentlich. Bei 97 % der Patienten wurde ein bakteriologisch befriedigendes Ergebnis erzielt (dreimaliger negativer Kulturbefund in den letzten 3 Monaten).

23. Myambutol - ein gleichwertiges Tuberkulostatikum neben INH.

Nun wieder zurück in den Sommer 1961, wo ein neues Präparat teils in Mono- teils in Kombinationstherapie mit anderen Tuberkulostatika bei Erstbehandlungs- und Wiederbehandlungsfällen von Lungentuberkulosen eingehend geprüft wurde. Im Verlauf dieser klinischen Prüfung konnte nicht nur die gute tuberkulostatische Wirkung des neuen Präparates nachgewiesen werden, sondern es gelang auch, eine Dosierung zu finden, die in der Langzeitbehandlung beim besten therapeutischen Effekt nur mit einer minimalen Nebenwirkungsquote behaftet war.

Myambutol (2,2'--(Äthylendiimino)-di-1-Butanol oder Ethambutol-dihydrochlorid) war das neue, orale, synthetische Tuberkulostatikum. Es wirkt spezifisch auf wachsende Mykobakterien einschließlich die atypischen. In vitro und in vivo gelang der Nachweis, daß das Auftreten einer Resistenz gegenüber Isoniazid, Streptomycin und PAS durch Myambutol hinausgezögert werden kann. Eine Resistenz gegenüber Myambutol entwickelte sich in geringerem Maße als bei anderen Tuberkulostatika.

Entdeckt wurde Ethambutol im Verlauf systematischer Untersuchungen des Äthylendiamins in den LEDERLE-Laboratorien. Hier wurde erstmals eine Wirkung dieser Verbindung auf Mycobacterium tuberculosis festgestellt. Unter den geprüften Verbindungen wurde das N,N-diisopropyläthylendiamin als ein besonders aktives Tuberkulostatikum aufgefunden. In-vitro-Untersuchungen ergaben eine spezifische antimykobakterielle Wirkung, die auch in vivo an mit Mycobacterium hominis infizierten Mäusen nachgewiesen werden konnte. Bei subcutaner Verabreichung waren Wirkung und Toxizität der des Streptomycins vergleichbar. Diese Verbindung bot sich also für weitere Untersuchungen an, mit dem Ziel, die tuberkulostatisch wirksamen Gruppen im Molekül aufzufinden und durch Veränderungen am Molekül zu einem noch wirksameren Tuberkulostatikum zu gelangen. Der nächste Schritt war die Synthese der Hydroxyalkyl-Diamine. Eine Verbindung aus dieser Gruppe war dann das 2,2-(Äthylendiimino)-di-1-butanol-dihydrochlorid,

das von den Arbeitsgruppen W i l k i n s o n und Mitarbeitern 1961 (220, 221, 222), S h e p h e r d und Mitarbeiter 1961 (223, 224, 225), sowie T h o m a s und Mitarbeiter 1961 (226, 227) synthetisiert und zuerst geprüft wurde.

Bereits 1963 teilten B o b r o w i t z und Mitarbeiter (228) in einer ersten Veröffentlichung Ergebnisse mit, die mit einer Myambutol- und mit einer Myambutol-Oyrazinamid-Behandlung bei 17 chronisch-tuberkulösen, resistenten Wiederbehandlungsfällen erzielt werden konnten. In dieser ersten Behandlungsserie stellten die Autoren eine signifikante klinische und röntgenologische Besserung und eine hohe Sputumkonversionsrate ihrer Patienten fest. Bobrowitz und seine Mitarbeiter wiesen bereits 1963 darauf hin, daß Myambutol auch in der Erstbehandlung als idealer Kombinationspartner sicher verwendbar sei. Vorher, 1961, wurde das Präparat natürlich bakteriologisch in vitro untersucht. Dabei zeigte sich eine komplette Hemmung des Wachstums von Mycobacterium tuberculosis, einschließlich Isoniazid- und Streptomycin-resistenter Unterstämme. K a r l s o n (229) prüfte die Empfindlichkeit von 170 Stämmen von Mycobacterium tuberculosis gegenüber Myambutol; 115 Stämme davon wurden gehemmt. Ähnliche Ergebnisse erzielten P i l h e u und C e t r a n g o l o (230) und L u t z und B e r g e r (231). Bei all diesen Untersuchungen stellte sich heraus, daß Myambutol nicht nur gegen Mycobacterium tuberculosis wirksam ist, sondern auch einige schnell wachsende Arten von Mykobakterien, aber auch einige der sogenannten atypischen Mykobakterienarten im Wachstum hemmt. Von besonderer Wichtigkeit waren die Untersuchungen von B ö n i c k e (232), D e l a u d e, J o r d a und M o r e a u (233), D o u s s e t (234) sowie W e i s m a n n (235). Diese Autoren konnten nachweisen, daß Myambutol voll wirksam gegen Streptomycin-, INH-, PAS-, Ethionamid- und Kanamycin-resistente Stämme ist. Eine Kreuzresistenz von Myambutol zu anderen Tuberkulostatika konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Resistenzuntersuchungen konnte in vitro im allgemeinen nur eine geringe Resistenzentwicklung des Stammes Mycobacterium tuberculosis gegenüber Myambutol beobachtet werden (W i l k i n s o n und Mitarbeiter (220, 221, 222)). Die akute Toxizität wurde unter verschiedenen Darreichungsformen an Ratten zuerst bestimmt. Die Ergebnisse von D i e r m e i e r und Mitarbeitern (236)

zeigten, daß die akute Toxizität von Myambutol bei Ratten und Mäusen in jeder Art der Verabreichung ausgesprochen niedrig ist. Diese Ergebnisse von Diermeier konnten 1966 von S c a r i n c i (237) bestätigt werden. K a i s e r (238, 239, 240) und auch W h i t e (241) führten chronische Toxizitätsstudien an Hunden über 6 und 12 Monate durch. Mit einer Ausnahme (ein Hund mit der Dosierung von 100 mg/kg) überlebten alle Tiere, die 400 mg/kg täglich oder weniger erhalten hatten, für ein Jahr. Das neue Tuberkulostatikum wurde eigentlich sofort ohne größere Widerstände in der Klinik aufgenommen, ausschlaggebend waren sicherlich die eindeutig guten Ergebnisse von Bobrowitz. 1964 berichteten C o r p e (242) und Mitarbeiter über einen Zeitraum von drei Jahren und vier Monaten über 118 Patienten, die im Battey State Hospital Rome behandelt wurden. Das Alter der Patienten schwankte von unter 20 bis über 80 Jahre. Die Hauptgruppe stand in einem Alter von 40 bis 59 Jahren. 92 der Patienten hatten eine weitfortgeschrittene Lungentuberkulose, bei 22 war sie leicht fortgeschritten und vier Patienten wurden als gering befallen eingestuft. 31 der behandelten Patienten waren weniger als drei Jahre, aber mehr als ein Jahr im Krankenhaus, 30 hatten einen Krankenhausaufenthalt zwischen drei und fünf Jahren und 57 waren schon über fünf Jahre in stationärer Behandlung. Vor Beginn der Behandlung durchgeführte Resistenzprüfungen ergaben, daß zehn Patienten eine Resistenz gegen zwei Tuberkulostatika aufwiesen, 23 gegenüber drei, 22 gegenüber vier und 53 Patienten zeigten sogar eine Resistenz gegenüber fünf, und sechs Patienten waren gegenüber sechs Tuberkulostatika resistent und vier Patienten ließen klinisch eine völlige Resistenz erkennen. Die Behandlung wurde auf einer Kombination von Myambutol, Ethionamid und Isoniazid aufgebaut. Myambutol wurde in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht täglich, Ethionamid in einer Gabe von 100 - 500 mg täglich und Isoniazid in einer Menge von 300 mg täglich verabreicht. Beim Abschluß der Behandlung zeigte sich bei 100 der 118 Patienten eine gesicherte Sputumkonversion. Toxische Schäden, die mit der Myambutol-Behandlung in Zusammenhang standen, traten nicht auf. Auch D o n o m a e und Y a m a m o t o (243) kamen 1966 abschließend zu dem Ergebnis, daß Myambutol bald nach Beginn der Therapie in einem hohen Prozentsatz Sputumkonversionen bewirkt, und daß es in adäquater Dosierung angewandt, nur geringe Nebenwirkungen hervorruft. Myambutol wurde

von den Autoren als ein ausgezeichnetes Tuberkulostatikum angesehen. Was die Nebenwirkungen betrifft, wurde bald, außer von geringgradigen gastrointestinalen Begleiterscheinungen, von toxischen Erscheinungen, die Myambutol am Auge verursache, gesprochen. Eine chronologische Betrachtung der klinischen Erfahrungen mit Myambutol zeigt, daß erhebliche toxische Augensymptome erstmals 1962 von Carr und Henkind (40) sowie von Carr (245) alleine beschrieben wurden. Diese Autoren verabreichten in der Anfangszeit noch das Razemat von Myambutol (50 % d-, 50 % l-Form). Spätere Untersuchungen, die nur mit dem ebenfalls tuberkulostatisch aktiven d-Isomer durchgeführt wurden (1965 von Bobrowitz und Gokulnathan (246) und auch von Place und Thomas (247)) ließen dann eine geringere Toxizität erkennen. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen konnte die anfangs hohe Dosierung von Myambutol von z. B. 50 mg/kg Körpergewicht ohne Verlust des therapeutischen Erfolges auf die heute noch übliche Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht bzw. 15 mg/kg Körpergewicht reduziert werden. Diese Dosierungen stellen den vorläufigen Endpunkt von Untersuchungen dar, die das Ziel hatten, einen maximalen therapeutischen Erfolg bei minimalsten Nebenwirkungen zu erreichen. Die toxischen Erscheinungen, die durch Myambutol am Auge hervorgerufen werden, treten als zwei Formen einer retrobulbären Neuritis, die Walsh (248) beschrieben hat, auf. Bei der sogenannten axialen oder zentralen retrobulbären Neuritis, die mit einer Schädigung der axialen Fasern einhergeht, ist das papillomaskuläre Faserbündel betroffen und dieser Bezirk der Retina besitzt eine Bedeutung für Sehschärfe und Farbsehen. Bei der sogenannten Periaxialen retrobulbären Neuritis sind mehr periaxiale Fasern befallen, die mehr zu den peripheren Elementen der Retina ziehen und die den Visus nicht signifikant reduzieren und auch das Farbsehen nicht stark beeinträchtigen. Bei Patienten mit einer Schädigung der zentralen oder axialen Fasern wird der Visus reduziert sein, es besteht ein zentrales Skotom, und die Grünsichtigkeit geht verloren, die Farbe wird als grau empfunden, die Rotsichtigkeit wird abgeschwächt, die Farbe wird als rosa empfunden. Patienten mit Schädigung der periaxialen Fasern können eine Einschränkung des Gesichtsfeldes im äußeren Anteil aufweisen. Sie haben nur eine geringe oder keine Visusänderung und die Rot-Grün-Sichtigkeit bleibt normal. Bei beiden Formen der retrobulbären Neu-

ritis sind Fundus, Pupillenreflexe und der intraokuläre Druck normal. 1968 wurde von K a n t h e r (249) als auslösender Faktor für diese Neuritis das Vorliegen einer seltenen passageren und ausgleichbaren Stoffwechselverschiebung im chorioretinalen Bereich, bzw. im Pigmentepithel des hinteren Augenabschnitts diskutiert.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Myambutol in der jetzt üblichen Dosierung (25 mg/kg Körpergewicht) ein gut verträgliches Tuberkulostatikum ist, das eigentlich nur eine Nebenwirkung hat, die eine gewisse Beachtung erfordert. Diese kann auftreten als Störung der Rot-Grünempfindung, teilweise verbunden mit einer Visusverschlechterung und außerdem kann es zu einer Einschränkung der Gesichtsfeldaußengrenzen kommen. Wie aus vielen Arbeiten hervorging, ist diese Nebenwirkung, die wenige Wochen, aber auch erst Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten kann, nach Absetzen von Myambutol ohne weitere spezielle Behandlung im Laufe von Wochen bis Monaten voll reversibel. Bei diesem Punkt sind aber die Autoren noch verschiedener Meinung. Übereinstimmend wird empfohlen, vor der Aufnahme der Myambutol-Behandlung eine augenärztliche Untersuchung durchführen zu lassen und danach vierwöchentliche Kontrollen vorzunehmen.

An dieser Stelle soll noch kurz auf die Behandlung der Kindertuberkulose eingegangen werden. Im großen und ganzen kann man sagen, daß die Ergebnisse, die bei der Behandlung der kindlichen Lungentuberkulose erzielt worden sind, den Erfahrungen, die für die Erwachsenen vorliegen, entsprechen. P. Ch. S c h m i d (250, 251) begann (1968/69) die Behandlung der Primärtuberkulose des Kindes mit einer 14tägigen Monotherapie mit INH (8 - 10 mg/kg Körpergewicht). Dann wurde als zweites Tuberkulostatikum Myambutol, für Kleinkinder als Syrup (25 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Nach weiteren drei bis vier Monaten wurde Myambutol durch PAS ersetzt und nach weiteren drei bis vier Monaten trat Thiocarlicin an die Stelle von PAS. Nach Schmid hatte sich Ethambutol sehr gut bewährt und nach den damaligen Erfahrungen wurde angenommen, daß die Kombination Myambutol-INH den anderen INH-Kombinationen überlegen sei. Mit dem beschriebenen Kombinationsschema wurden seit März 1968 rund 400 Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 8 Jahren behandelt. Es handelte sich um frische aktive Primärtuberkulosen, teils mit Lymphknotenperforation, Infiltratbildung und Streuherden, ferner um dissemi-

nierte Streuformen und Miliartuberkulosen. Meist wurde ab 3. Behandlungsmonat ein Rückgang der Infiltrate und Streuherde beobachtet und auch die Miliartuberkulose zeigte nach dieser Zeit eine Rückbildungstendenz. Zu fast gleichen Ergebnissen kamen G a r d i d a (252) und seine Mitarbeiter und M e n é n d e s - O r d ó n e z (253).

Insgesamt kann man sagen, daß Myambutol in Kombination mit anderen Tuberkulostatika indiziert ist zur Erst- und Wiederbehandlung der Lungentuberkulose, der osteoartikulären Tuberkulose, der Urogenitaltuberkulose und der Infektion mit atypischen Mykobakterien. Mit dem Myambutol wurde ein neues Tuberkulostatikum entwickelt, das eine hohe tuberkulostatische Aktivität bei minimalen Nebenwirkungen besitzt. Es stellt nach Ansicht der klinischen Prüfer ein wirkungsvolles Mittel dar, das die Situation bei resistenten Keimen wesentlich verbessert und neue Möglichkeiten in der Erst- und Wiederbehandlung aufgezeigt hat.

24. Die Tuberkulose wird durch den Einsatz erstklassiger Tuberkulostatika immer mehr auch Problem der Sozialmedizin.

Der Bestand der in der Bundesrepublik Deutschland an aktiver Tuberkulose Erkrankten war im Jahre 1960 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (254):

Ansteckende Lungentuberkulose

mit und ohne Bakteriennachweis 150 pro 100.000 Einwohner

Aktive (geschlossene) Tuberkulose

der Atmungsorgane 360 pro 100.000 Einwohner

Tuberkulose anderer Organe 82 pro 100.000 Einwohner

Diese Zahlen waren deutlicher Beweis, daß von 'Ausrottung der Tuberkulose' noch keine Rede sein konnte, denn nach den Zahlen des Statistischen Bundesamtes mußte man also zu dieser Zeit in einer Großstadt wie München immer noch mit ca. 1500 ansteckenden Lungentuberkulosen rechnen. Sicher war diese Zahl ein Erfolg - im Jahre 1957

mußte man, bezogen auf unser Beispiel, in München mit 2250 ansteckungsfähigen Tuberkulosen rechnen - aber daß der Weg bis zur endgültigen Ausrottung der Tuberkulose doch wesentlich länger dauern wird, als man zunächst angenommen hatte, trat damals schon klar zu Tage. Durch das neue Präparat Ethambutol wurde aber doch die bis dahin als 'Standardtherapie' angewandte Kombination: INH-PAS-Streptomycin abgewandelt.



Streptomycin, INH, PAS — noch immer die Stützen der Tuberkulosetherapie
Frühjahrs-Ausstellung des Landesverbandes zur Bekämpfung der Tuberkulose in Hessen dpa

Immer mehr wurde die chronische Tuberkulose ein sozialmedizinisches Problem, wobei durch eine weitgehende Resistenz gegenüber den bisher üblichen hochwirksamen Tuberkulostatika, neben einer gewissen seuchenhygienischen Bedeutung, immer stärker die finanzielle Belastung, die diese chronisch Kranken für ein Gemeinwesen bedeuten, in Erscheinung trat. Die Bedeutung eines chronisch Tuberkulosekranken erforderte immer noch enorme Summen, wobei alles unternommen werden sollte, diesen Zustand einer entscheidenden Besserung zuzuführen. Eines der wesentlichen Ziele bestand und besteht auch noch heute in der Sputumnegativierung. Die ausgedehnten Zerstörungen der Lunge mit chronischer Bronchialinfektion wurden bei diesem Bestreben natürlich nicht wesentlich gebessert, doch war es immer-

hin ein Fortschritt, wenn man eine offene, polyresistente Lungentuberkulose einer Sputumkonversion zuführen konnte. Also ging die Suche nach neuen Tuberkulostatika weiter. Suche nach Tuberkulostatika, die vor allem die Resistenz gegen Isoniazid und Streptomycin durchbrechen konnte. Ganz allgemein war dabei die Forderung nach hoher Wirksamkeit, guter Verträglichkeit, geringer Toxizität und einem Preis, der gegenüber dem Kostenträger vertretbar ist. Aber erst 1970 konnten S i g h a r t und O p e l (255) in der Praxis der Pneumologie schreiben:

"Eine Medikation, die nicht in der Lage ist, innerhalb von 2 - 3 Monaten eine Sputumnegativierung zu erreichen, ist bei der heutigen Entwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose im allgemeinen nicht als befriedigend anzusehen." (255)

Es wurde nach neuen Tuberkulostatika weitergesucht, jedoch mit dem Schwergewicht, jene Fälle resistenter, meist vorbehandelter Tuberkulosen endlich besser in den Griff zu bekommen.

25. Eine neu entdeckte Species der Streptomyceten - Streptomyces capreolus (Capreomycin).

Bereits 1960 haben H e r r , H a n e y , P i t t e n g e r und H i g g e n s (156) eine antibiotische Substanz beschrieben, die Capreomycin genannt wurde. Sie konnte bei der Vergärung einer neu entdeckten Species der Streptomyceten, Streptomyces capreolus genannt, isoliert werden. Capreomycin war aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt, die als Peptide eine ähnliche UV-Absorption aufwiesen und ähnliche ionisierte Gruppen besaßen. Die einzelnen Komponenten konnten durch ihren Anteil an Aminosäuren und durch die unterschiedliche Aktivität gegen einzelne Mikroorganismen, differenziert werden. Laborstudien ergaben in vitro und im Tierversuch Wirksamkeit gegen Mykobakterien. Oral verabreichtes Capreomycin zeigte nur einen geringen Grad von Aktivität, so daß es parenteral appliziert werden muß. Die Toxizitätsstudien berechtigten zur Durchfüh-

rung klinischer Versuche (z. B. W e l l s und Mitarbeiter). 1968 beschrieb K i t t e l (258) seine klinischen Erfahrungen mit dem neuen Präparat so:

"Bei einem Krankengut von 60 vorbehandelten offen-kavernösen Lungentuberkulosen wurde Capreomycin in Dreierkombination 90 Tage lang, täglich ein Gramm, verabfolgt. Bei der Gruppe der 26 Fortsetzungsbehandlungen (diese waren nach 6 - 8 Monaten Standardbehandlung noch offen-kavernös) ergab sich im Vergleich zu einer gleich großen Kontrollgruppe im röntgenologischen Ergebnis kein signifikanter Unterschied. Die Negativierungen lagen bei der Capreomycin-Gruppe um 15 % höher. Bei der Gruppe II, den Wiederholungsbehandlungen (34 Fälle, im Schnitt 23,4 Monate in 2 - 3 Heilverfahren vorbehandelt, noch offen-kavernös), sind die Ergebnisse der Capreomycin-Gruppe signifikant besser. Die Negativierungen liegen um 32 % höher, die radiologisch günstigen Ergebnisse um 18 %. Capreomycin wird, Überwachung von Niere und Nervus statoacusticus vorausgesetzt, als echte Alternative zu Streptomycin angesehen." (258)

1966 hatte V i r c h o w (259) ebenfalls Capreomycin in seiner Klinik eingesetzt. Auf Grund seiner Untersuchungen schien es berechtigt, Capreomycin sowohl bei dringender Notwendigkeit in geeigneten Fällen klinisch anzuwenden und es ebenfalls in größerem Rahmen einer klinischen Prüfung zu unterziehen. Virchow selbst legte bei seiner Untersuchung von Capreomycin besonderes Gewicht auf die Nebenwirkungen. Er stellt fest, daß bei der Überprüfung der Nebenwirkungen besonders auf die Nierenfunktion zu achten ist. Als einfache und wichtige Kontrolle erwies sich die tägliche Analyse des Harnsedimentes, ferner die Überprüfung der Harnstoff-N-Werte im Serum. Älteren Patienten und solchen mit Vorschädigung der Niere sollte Capreomycin nicht oder nur unter strenger Nierenfunktionskontrolle verabreicht werden. Ob in einzelnen Fällen die Induktion einer chronischen Nierenerkrankung durch das Capreomycin möglich ist, erscheint unklar. In zweiter Linie jedoch waren bei der Capreomycin-Verabreichung, ähnlich wie beim Streptomycin, audiometrische Prüfungen und solche des Vestibular-Apparates erforderlich. Für Virchow war Capreomycin ein geeignetes Präparat für sogenannte Zweitrangmittel-Kombination, das unter den bei uns gegebenen Umständen der Klinik vorbehalten bleiben sollte. V i r c h o w war sich mit

Trendelenburg (260) darin einig, daß dieses neue und gute Mittel nicht noch jahrelang zu Probezwecken unkoordiniert und verzettelt gegeben werden dürfte. Bei Capreomycin kann - das wurde relativ schnell erkannt - genauso wie bei Streptomycin eine Resistenzentwicklung eintreten, wenn es allein eingesetzt wird. Die Warnung vor dem alleinigen Gebrauch gilt also auch für Capreomycin.

Gunnella (261) und Braun (262) behandelten 1965 frische Fälle von Tuberkulose mit Capreomycin allein und hatten Mißerfolge. Die Tuberkulose-Behandlung mit Capreomycin allein ist demnach keine geeignete Methode, was auch von anderen Untersuchern bestätigt wurde.

Donomae (263) prüfte 1966 Wirksamkeit und Toxizität anhand von 199 Erstbehandlungsfällen sowie von 129 Wiederbehandlungsfällen. Bei den Erstbehandlungsfällen handelte es sich teils um mäßig, teils um stärker ausgedehnte Befunde, die entweder im Sputum positiv waren und gleichzeitig eine Kaverne hatten oder bei denen nur Zerfall ohne Bakteriennachweis vorlag. Bei den Wiederbehandlungsfällen, die alle auf eine vorangegangene Behandlung nicht angesprochen hatten, handelte es sich um ausgedehnte kavernöse Prozesse, die meisten mit Resistenz gegen Mittel der ersten Reihe. Bei den Wiederholungsbehandlungen wurden röntgenologische Besserung und relativ vielen Fällen Keimfreiheit des Sputums erzielt (nach sechsmonatiger Behandlung 46 %). Die mit den verschiedenen Kombinationen erzielten Resultate unterschieden sich auch in diesem Fall nicht wesentlich voneinander. Capreomycin-resistente Tuberkelbakterienstämme treten in der Erstbehandlungsgruppe nur in geringem Umfang auf. Bei den Wiederholungsbehandlungen, wo viele Fälle positiv blieben, stieg die Resistenzquote je nach Intensität der Behandlung allmählich an. Die mit Capreomycin behandelten Patienten dieser Gruppe zeigten rasche symptomatische Besserung. Abschließend meinte Donomae:

"Capreomycin ist demnach sowohl in seiner therapeutischen Wirksamkeit, als auch in den Nebenwirkungen dem Streptomycin eng verwandt. Da Capreomycin auch in allen Fällen wirksam ist, in denen Resistenz gegen viele herkömmliche Mittel vorliegt, insbesondere gegen Streptomycin und INH, kann es als ausgezeichnete neue antituberkulöse Substanz angesehen werden." (263)

Heute kann man sagen, daß neurotoxische Nebenerscheinungen seltener sind als bei Streptomycin. Nephrotoxische Komplikationen sind häufig, jedoch meist reversibel und doch im allgemeinen von geringer Bedeutung. Diese renalen Komplikationen treten häufig in Form einer geringen Albuminurie und leichten Rest-N-Anstieg auf, die meist harmlos sind und trotz Fortsetzung der Therapie von selbst wieder abklingen. Häufig wurden auch Bluteosinophilie, seltener Drug fever, Hautexantheme, Kopfschmerzen oder Brechreiz beobachtet. Von größerer Bedeutung sind die Schädigungen des VIII. Hirnnerven, welche in ihrer Art an diejenigen des Streptomycins erinnern, jedoch seltener und in schwächerer Ausprägung als bei jenem Präparat auftreten. Dies gilt sowohl für die Vestibularstörung als auch für die Akustikusschäden, die nie sehr hochgradig und meist reversibel sind. Es handelt sich hauptsächlich um Ohrenklingen ohne wesentliche Hörverluste. Vorsicht ist geboten bei alten Patienten und bei solchen mit bereits bestehenden Hörverlusten oder renalen Störungen.

Interessant sind auch noch Ergebnisse, die in der Kinderheilkunde mit Capreomycin erreicht wurden. P. Ch. Schmid (264) sprach in Borstel am 7. Mai 1968 auf einem internationalen Kolloquium über die experimentelle und klinische Wertbestimmung verschiedener Tuberkulostatika von Capreomycin als einem auch in der Pädiatrie gut brauchbaren Präparat. Er berichtete von einer Capreomycinbehandlung an 18 Kindern im Alter von 3 - 6 Jahren, als deren Infektionsquelle ein Eltern- oder Großelternteil bekannt war, welcher bereits streptomycinresistente Keime ausschied. Alle Kinder hatten ausge dehnte Primärtuberkulosen mit Infiltrationen und Streuungen, zum Teil auch mit Generalisierungen. Bei Kombination mit INH und Myambutol konnte eine ähnliche Wirkung wie bei Streptomycin festgestellt werden. Die Dosierung beträgt beim Kind 25 mg/kg, bei 16 - 20 kg also etwa 0,5 g Capreomycin täglich. Die Verträglichkeit ist gut; allergische oder toxische Nebenerscheinungen wurden in keinem einzigen Fall beobachtet. Histaminsymptome wie bei Streptomycin fehlten; bei fünf Kindern trat allerdings eine Eosinophilie bis zu 10 % auf. Dreimal mußten die Injektionen wegen starker lokaler Schmerzen abgesetzt werden.

26. Wechsel der Standardtherapien - wird die Bedeutung der Standardtherapien im Kampf gegen die Tuberkulose zu hoch veranschlagt?

Vielleicht kurz etwas zu dem oft in der Tuberkuloseliteratur verwendeten Begriff der 'Standardtherapie'. Man kann sagen, daß es sich bei einer Standardtherapie, historisch betrachtet, immer um jeweils die Therapie handelt, die aufgrund der jeweiligen Erkenntnisse als wirksamste Behandlungsform anzusehen ist. Aber was besagt schon eine solche Definition? Die moderne Geschichte der Chemotherapie der Tuberkulose ist kurz. Kurz vor allem, wenn man die Dauer der klinischen Erprobungszeit eines Medikaments in Relation setzt. Die erste Standardtherapie war Streptomycin kombiniert mit PAS, nur wurde damals - auf Grund der noch großen Unsicherheit - nicht von einer Standardtherapie gesprochen. Es ist sicher keine Überinterpretation, denkt man beim Aussprechen des Wortes 'Standardtherapie' an eine Standarte, an den Standartenträger, der einem Heereszug das Siegespathos verleiht. Dieses Siegespathos konnte erst nach der Entdeckung und der klinischen Erprobung von INH entstehen. Bis dahin führten die entscheidenden Angriffe auf die 'Volksseuche Tuberkulose', und es gab deren viele in der Geschichte der Tuberkulose, niemals zu einem Sieg. Des öfteren wurden Angriffe der Tuberkulose auf die Volksgesundheit zurückgeschlagen, aber von Sieg wagte niemand zu sprechen, am wenigsten die Ärzte. Erst die moderne Waffe der Chemotherapie ließ den Menschen diesen Anspruch erheben. Wie ketzerisch, wie anmaßend muß den Heerführern des Tuberkulosefeldzuges ein Artikel erschienen sein, den 1967 Hans R i n k (265 a) in der Zeitschrift für Tuberkulose veröffentlichte. Rink vertrat darin die Meinung, die Waffe der Chemotherapie sei gar keine so effektive Waffe, auf alle Fälle kein Instrument, das einem überlegene Sicherheit im Kampf gegen die Tuberkulose geben könne. Was sich wirklich getan hätte in den letzten Jahrzehnten, sei eine, durch die moderne Zivilisation herbeigeführte Folge des gehobeneren Lebensstandards. "Nicht die Waffen, sondern die Soldaten sind widerstandsfähiger geworden." Ähnlich klingen auch die Worte F r e e r k s e n s (265 b) der 1965 sagte:

"Der Rückgang der Tuberkulose fällt dem Menschen ohne ärztliche Maßnahmen als Nebeneffekt der zunächst aus ganz anderen Gründen zustandekommenden zivilisatorischen Entwicklungen zu." (265 b)

Das hörte sich nun wieder ganz anders an, als die noch 1963 in Rom formulierte Behauptung: 'Die Behandlung mag versagen, aber die Arzneimittel nie.' Sehr breiten Raum gab R i n k bei seiner Betrachtung über eine mögliche gefährliche Nebenwirkung des INH und traf dabei natürlich genau den neuralgischen Punkt, den es für die Befürworter der tuberkulostatischen Therapie gibt. Rink sagte unter anderem:

"... Die Frage ist aber, ob man ein solches therapeutisches Vorgehen verantworten kann, solange der Wirkungsmechanismus dieses Mittels an und in der Zelle noch nicht aufgeklärt ist. Denn daß dieses Mittel auf die Zelle wirkt, wird ja am Tuberkelbakterium deutlich. Noch nicht aber ist gesichert, daß die Zellen des Wirtsorganismus von nachteiligen Wirkungen verschont bleiben.

Dabei bin ich an einem sehr heiklen Punkt angelangt, nämlich der Frage kanzerogener Eigenschaften des Isoniazids.

Im vorletzten Jahr habe ich in einer Veröffentlichung auf die diesbezüglichen Angaben im Schrifttum hingewiesen und die Forderung erhoben, man müsse alles unternehmen, um darüber Aufschluß zu erhalten, ob die im Tierexperiment nachgewiesene Kanzerogenität des Isoniazids auch für den Menschen zutreffen könne. Man hat mir den Vorwurf gemacht, ich habe durch diesen Artikel eine erhebliche Unruhe hinsichtlich des klinischen Gebrauchs des Isoniazids in der Behandlung der Tuberkulose hervorgerufen. Ich bekenne ehrlich, daß dies ganz in meiner Absicht gelegen ist, denn ich bin der Meinung, daß das 'Nihil nocere' nach wie vor oberster Grundsatz jedweder Therapie sein muß."

Und an anderer Stelle im gleichen Artikel:

"Man kann die experimentellen Befunde nicht dadurch aus der Welt schaffen, daß man betont, die kanzerogene Eigenschaft des Isoniazids sei bisher ausschließlich im Mäuseversuch nachgewiesen worden. Überdies geht es gar nicht darum, ob Isoniazid Lungenomolen erzeugen kann. Die Fragestellung ist viel allgemeiner, denn im Tierversuch wurden ja auch Leukämien, Retrothelsarkome und Lymphosarkome beobachtet " (265)

Ob nun dieser gegen Ende der sechziger Jahre aufkommende Skeptizismus gegenüber der antituberkulösen Chemotherapie eine neue Episode in der Therapie der Tuberkulose eingeleitet hat oder nur eine Randerscheinung war, ist heute noch nicht abzusehen; daß in dieser Betrachtungsweise nicht nur bloße Provokation, sondern auch ehrlich empfundene Unsicherheit gegenüber den Tuberkulostatika zum Ausdruck kam, ist aber sicher nicht von der Hand zu weisen.

Die Sicherheit im Kampf gegen die Tuberkulose kam aber nicht von ungefähr. 1965 kam, nachdem das Ethambutol so erfolgreich schnell klinisch Fuß gefaßt hatte, schon wieder ein neues, allem Anschein nach ebenso wirksames Tuberkulostatikum in den Handel. Es war das Rifampicin. Damit gab es eben nach der alten Standardtherapie INH + PAS + Streptomycin eine neue Standardtherapie, gleich wirksam, aber in günstigerer Darreichungsform. Mit diesen drei Mitteln konnte man von einer reinen oralen Tuberkulosetherapie sprechen. Der Patient mußte nicht mehr zum Arzt gehen wegen seiner Streptomycinspritze.

Über die neue Standardtherapie Ethambutol + Rifampicin + INH sagte F r e e r k s e n (266) 1969 in seinem Artikel über die Medikamentöse Tuberkulosetherapie beim Kinde unter anderem:

"Die heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Möglichkeiten sind in den letzten beiden Jahrzehnten ständig gewachsen; die relativ große Zahl wirksamer Verbindungen erlaubt dem Arzt individuelle Entscheidungen. Das wohl abgestimmte, zusammenfassend geplante Vorgehen auf epidemiologischer und klinischer Seite rückt das Ziel einer Eradikation der Tuberkulose in erreichbare Nähe." (266)

Freerksen stellte vor allem die ausgezeichnete Wirkung von Rifampicin und Myambutol heraus, die in der Kombination mit INH eine optimale Therapie ergaben. Im Vergleich zur Kombination INH + SM + PAS ergeben sich folgende Vorteile: Relativ kleine Dosen bei geringen Medikamentenmengen, gute Verträglichkeit, nur orale Verabfolgung, Wirkung gegen die meisten Mykobakterien und wesentliche Verkürzung der Behandlungsdauer.

27. Rifampicin, das bisher letzte antibiotische Tuberkulostatikum.

Nun aber zu dem letztentdeckten Tuberkulostatikum Rifampicin. Professor Dr. F ü r e s z (267) aus Mailand, der an der Entdeckung von Rifampicin maßgeblich beteiligt war, sprach am 20. Juni 1970 auf einem Symposium des Berufsverbandes der Lungenfachärzte über die Entwicklung und den Metabolismus von Rifampicin. In diesem Vortrag berichtete Füresz, daß schon 1957 der Stamm *Streptomyces mediterranei* in den Lepetit-Laboratorien in Mailand isoliert wurde. Unter speziellen Bedingungen gelang es, daraus Rifamycin-B als Stoffwechselprodukt zu isolieren. Über verschiedene chemische Umwandlungsstufen kam man zum Rifamycin SV. Diese Substanz wurde in verschiedenen Ländern - übrigens auch heute noch - verwendet. Der wesentliche Nachteil von Rifamycin SV war nicht zuletzt seine sehr rasche Elimination durch die Galle. Diese Verbindung wurde nur unter Ausrichtung auf Wirksamkeit gegen Mykobakterien und gramnegative Keime weiter entwickelt. Nach zahllosen Versuchen wurde der geeignete Substituent gefunden, der sowohl die Elimination verzögerte als auch die Wirksamkeit gegen Mykobakterien und gramnegative Keime erhöhte. Das Mittel erhielt den Namen Rifamycin (RMP).

In diesem Zusammenhang muß man auch die Namen G r e c o und B a l l o t a (96, 268) erwähnen, sie waren es nämlich, die durch Isolierung der Grundsubstanz der Rifamycine, aus Fermentationsprodukten von *Streptomyces mediterranei* nova species, die Rifamycine gewonnen hatten. In der Zusammenarbeit mit CIBA in Basel wurde dann das heute in der Klinik angewandte halbsynthetische Antibiotikum entwickelt. Rifampicin besitzt eine überaus hohe Aktivität gegen Staphylokokken und Mykobakterien. Sein Wirkungsspektrum ist außerdem breit und vergleichbar mit Cephaloridin und Ampicillin. Die Verträglichkeit beim Menschen ist gut. Da bis dahin keine Kreuzresistenz mit anderen Chemotherapeutika gefunden wurde, verwendete man es sofort auch bei Penicillinresistenz und natürlich auch bei Resistenz gegen bekannte Tuberkulostatika (K r a l d o r f e r (269)). Vorgestellt als neues Chemotherapeutikum wurde das Präparat aber eigentlich erst 1965 von M a g g i , P a l l a n z a und S e n s i (270). 1968 sprach F ü r é s z auf dem schon einmal erwähnten internationalen Kolloquium über experimentelle und

klinische Wertbestimmung der Tuberkulostatika von Rifampicin:

"Die Vorzüge des neuen Rifampicin gegenüber dem Rifamycin sind Anwendbarkeit per os, langsamere Ausscheidung durch die Galle und höhere Wirkung auf Mykobakterien und andere Erreger. Versuche mit verschiedenen Seitenketten haben zum Derivat Rifampicin geführt. Die meisten grampositiven und gramnegativen Keime werden schon durch Konzentrationen von 0,01 /ml bis 0,02 /ml gehemmt. Damit ist es in vivo das wirksamste Antibiotikum bei Staphylokokkeninfektionen der Maus, zehnmal stärker als Penicillin G. Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika oder Penicillin besteht nicht. Keime aus Patientmaterial sind gleich empfindlich wie der Laborstamm. Rifampicin wird per os gut resorbiert. Bei einer Einzeldosis von 600 mg sind Blutspiegel von 10 - 25 pro ml zu erreichen. Im Lungengewebe werden höhere Konzentrationen gemessen als die gleichzeitigen Serumspiegel. Die Toxizität ist außerordentlich gering. Bis zu einer Dosis von 200 mg/kg sind im Tierversuch überhaupt keine Nebenwirkungen festzustellen, lediglich leichte Zunahme des Lebergewichts ohne Anhaltspunkte für Parenchymschäden der Leber."

Schnell wurde das neue Präparat auch zu einem neuen Tuberkulostatikum und sofort klinisch angewandt. R i s k a und Mitarbeiter (274) behandelten 120 Patienten mit der Dreierkombination Rifampicin, Ethambutol und Capreomycin. Etwa 3 % davon waren chronische Fälle mit Resistenz gegen die üblichen Tuberkulostatika und Erfolglosigkeit der bisherigen therapeutischen Bemühungen. Bei ungefähr der Hälfte der 120 Patienten lagen Rezidive vor, während der Rest sich aus frischen Fällen mit ernstesten Krankheitssymptomen rekrutierte. Die Behandlungsdauer betrug 8 bis 27 Monate. In vielen Fällen konnte im Röntgenbefund eine Besserung nachgewiesen werden. Ebenso wurde in allen Fällen - mit Ausnahme von drei Patienten - eine Sputumkonversion erzielt. Bei zwei von diesen drei Fällen lagen atypische Mykobakterien vor. Viermal trat die Sputumkonversion erst dann ein, wenn zum Behandlungsregime Rifampicin zugefügt worden war. Die Nebenwirkungen - so schrieben die Autoren - waren im allgemeinen gering. Nach Rifampicin wurden ein geringer Anstieg der Bromsulphthalein-Retention und zuweilen leichte gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Auch F r e e r k s e n berichtete über positive Resultate bei der 'Labor-Rifampicin'-Testung. Für ihn verdienten Ethambutol und Rifampicin das meiste Interesse von allen Arzneimitteln,

die in den letzten Jahren im Tuberkulose-Forschungsinstitut in Borstel experimentell und klinisch ausgewertet wurden. Nach einleitenden Untersuchungen über die In-vitro-Aktivität wurden die toxikologischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften beider Arzneimittel, allein oder in Kombination mit anderen Tuberkulostatika untersucht. Als Versuchstiere dienten Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen. Die experimentellen Infektionen wurden erzeugt durch Überimpfung von Mykobakterien des Menschen, des Rindes und einiger atypischer Mykobakterien, die für die menschliche Pathologie besonders bedeutsam sind. Unter diesen Bedingungen zeigte Rifampicin eine bemerkenswerte antituberkulöse Wirkung. Seine ausgezeichneten antituberkulösen Eigenschaften, die mit denen von INH und Ethambutol kombiniert werden können, machten es erforderlich, die bis damals übliche Standardtherapie zu überprüfen und Rifampicin darin einen prominenten Platz einzuräumen. Bergamini, Mainardi und Rosaschino (271) untersuchten Rifampicin bei einer Gruppe von Kindern beiderlei Geschlechts im Alter von 8 bis 12 Monaten. Die erhaltenen Werte sind im Hinblick auf die Resorption und Urinausscheidung des Antibiotikums sowie auf seine mögliche Interferenz mit der Bilirubinausscheidung von Interesse. Rifampicin wurde in zwei oralen Gaben von 10 mg/kg Körpergewicht mit zwölfstündigem Abstand 14 Kindern verabreicht. In Serumproben, die vor und 2, 8, 12, 14, 20 und 24 Stunden nach der ersten Rifampicin-Dosis entnommen worden waren, wurden die Konzentrationen des Antibiotikums und des Bilirubins bestimmt. Urin wurde viermal mit sechsstündigem Abstand gesammelt. Die Ergebnisse zeigten, daß Rifampicin nach oraler Verabreichung gut resorbiert wird. Zwei Stunden nach jeder Gabe erreichten die Blutspiegel einen Gipfel; nach der zweiten Gabe waren die Spitzenwerte höher als nach der ersten. Zwölf Stunden nach jeder Verabreichung waren die Spiegel gleich. Die Urinausscheidung schien in Relation zu den Blutspiegeln zu stehen. Nach jeder Gabe waren sie während der ersten sechs Stunden höher als nachher. In Übereinstimmung mit den höchsten Rifampicin-Spiegeln wurde ein Ansteigen der Bilirubin-Spiegel im Serum beobachtet, die jedoch nie die dem Alter der Kinder entsprechenden Werte überschritten hatten. Da unter den geschilderten Nebenwirkungen neben leichter Appetitlosigkeit immer wieder von Leberstörungen berichtet wurde - vorübergehender Anstieg der Transaminasen, Störungen des Leber- und Gallenfarb-

stoffwechsels - möchte ich das Ergebnis einer Untersuchung von J. G u i l l e r m a n d (272), der speziell den Einfluß von Rifampicin auf die Leber testete, erwähnen. Zunächst berichteten die Autoren von Versuchen, die von N i t t i und H u g u e s (273) und ihren Mitarbeitern gemacht wurden. Diese hatten experimentelle Untersuchungen über die toxische Wirkung des Rifampicins auf die Leber durchgeführt. Eine allein auf das Rifampicin zu beziehende lebertoxische Eigenschaft konnte dabei nicht festgestellt werden. Dagegen fanden diese Autoren bei Versuchstieren, denen sie INH verfütterten, in hohem Prozentsatz (22,5 %) Leberzellschäden. Weiter wurde auf Versuche verwiesen, die K e b e r l e (272) 1966, S c h i a t t i (272) 1967, C u r c i (272) 1968, F u r é s z (272) 1967 und M a g g i (272) 1969 über den Stoffwechsel des Rifampicins in der Leber durchführten und dabei das Geschehen weitgehend aufgeklärt hatten. Rifampicin wird demnach in der Leber desacetyliert und zum überwiegenden Teil durch die Galle ausgeschieden. Nicht desacetyliertes Rifampicin, das in geringen Mengen ebenfalls mit der Galle ausgeschieden wird, wird durch die Darmschleimhaut rückresorbiert. Es wird angenommen, daß dieses rückresorbierte Rifampicin nicht in den großen Kreislauf gelangt sondern in einem sogenannten enterohepatischen Kreislauf so lange zirkuliert, bis es acetyliert ausgeschieden wird. Andere Autoren sind der Ansicht, daß die Rückresorption dazu beiträgt, den Serumspiegel lange in einem hohen, therapeutisch wirksamen Bereich zu halten. C o n s t a n z 1968 und S p r i n g (272) 1969 fanden, daß bei vorbestehendem Leberschaden der Abbau des Rifampicin verlangsamt ist. Die Blutspiegel liegen insgesamt höher als bei Leber-gesunden Patienten und halten sich länger auf ihrem hohen Niveau. Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber, vor allem bei tuberkulösen Alkoholikern, die bereits andere hepatotoxische. Medikamente erhielten, kann die zusätzliche Gabe von Rifampicin zur Dekompensation der Leber führen. Dieses Zusammentreffen sei nicht selten. Fast alle Patienten, die unter der Kombinationsbehandlung mit Rifampicin einen Ikterus bekamen, hatten, wie schon gesagt, einen präexistierenden Leberschaden. G u i l l e r m a n d (272) kam in seinem Artikel zu dem Ergebnis, daß Rifampicin ein außerordentlich wirksames Mittel gegen die Tuberkulose ist. Es hat keine direkte toxische Wirkung auf die Leber. Es verlangt allerdings vom Therapeuten, der Rifampicin zusammen mit an-

deren klassischen Tuberkulostatika über längere Dauer anwenden will, eine korrekte Beurteilung der Stoffwechselkapazität der Leber des Patienten. Regelmäßige Laboruntersuchungen, die Serum-Eisen-Bestimmung als wichtigste und empfindlichste Methode ganz besonders, werden damit unerlässlich zur Überwachung der Patienten. Zum fast gleichen Ergebnis kamen Carstensen und Cordes (275), die Rifampicin erfolgreich bei der Urogenitaltuberkulose angewandt hatten. Auffälligerweise zeigten sich Transaminasenentgleisungen bei diesen Untersuchungen nur bei solchen Patienten, die mit Rifampicin und INH gleichzeitig behandelt wurden. Inwieweit zwischen INH und Rifampicin ein Zusammenhang bestand, konnte von den Autoren nicht geklärt werden.

28. Die Tuberkulosesituation bis 1970 im Spiegel der Statistik.

Wie stand es nun nach der Entdeckung des Rifampicins - dem letzt-entdeckten Tuberkulostatikum (also Ende der sechziger Jahre) - um die Eradikation der Tuberkulose? Die Tuberkulose war und blieb noch immer eine Infektionskrankheit, deren Bekämpfung immer noch zu den wichtigsten gesundheitspolitischen Arbeitsgebieten in der Welt zählte. In vielen Ländern ist fast die Hälfte der Bevölkerung infiziert, 15 Millionen Menschen in aller Welt sind infektiös und jährlich sterben noch rund 3 Millionen Menschen an Tuberkulose. So noch im Jahre 1970. Diese Zahlen beweisen, daß man von der Ausrottung der Tuberkulose noch weit entfernt ist, wenn auch die Erfolge der vorausgegangenen 10 Jahre einen gewissen Optimismus hatten aufkommen lassen. Die Zahl der Neuerkrankungen und die Mortalität waren von 1960 bis 1970 je um 35 % zurückgegangen. Sicher hauptsächlich ein Erfolg der Frühdiagnostik und der chemisch-antibiotischen Behandlung. Auch die Skeptiker der Tuberkulose-Chemotherapie müssen dies - weltweit betrachtet - gelten lassen. In der Bundesrepublik Deutschland stand die Tuberkulose nach wie vor trotz aller Erfolge an erster Stelle der übertragbaren Krankheiten, die entsprechend den Bestimmungen des Bundesseuchengesetzes einer Meldepflicht unterliegen. Der Bestand an aktiver Tuberkulose hatte aber in den letzten Jahren stetig abgenommen. Dieser Rückgang der Tuberkulose in der Bundesrepublik

ist überwiegend bedingt durch die verminderte Erkrankungsfrequenz in den jüngeren Lebensaltern. Die Bestandszahlen bleiben in den Gruppen der älteren Individuen relativ konstant. Man kann - 1970 - mit Sicherheit sagen, daß die Tuberkulose die jüngeren Lebensalter nicht mehr bevorzugt. Die größten Erfolge sind in der Tuberkulosebekämpfung unter den jüngeren Jahrgängen zu verzeichnen. Während 1955 noch die Hauptmasse der tuberkulosekranken Männer sich auf die Altersgruppen von 25 bis unter 65 Jahren verteilte, haben ab 1965 die Altersgruppen der 45- bis 75jährigen Männer die größte Zahl an Tuberkulosekranken aufzuweisen. Der Bestand an Tuberkulosekranken aller Formen verringerte sich:

von 271 568	1964, das entspricht 464 Erkrankten/10.000 Einwohnern
auf 257 564	1965, das entspricht 434 Erkrankten/10.000 Einwohnern
auf 239 990	1966, das entspricht 401 Erkrankten/10.000 Einwohnern
auf 221 090	1967, das entspricht 370 Erkrankten/10.000 Einwohnern (235)

Ende 1968 wurden 211 075 Tuberkulosekranke registriert (Bundesanzeiger Nr. 192, 1969). Die relative Abnahme ist beim weiblichen Geschlecht deutlich höher als beim männlichen.

Betrachtet man den Tuberkulosebestand in den einzelnen Ländern der Bundesrepublik, so lagen 1965 Westberlin und Hamburg mit Erkrankungsziffern von

1965	986,8 pro 10.000 Einwohner in Westberlin
1965	880,9 pro 10.000 Einwohner in Hamburg (235)

weit an der Spitze. Die Jahre 1966 und 1967 ließen auch in diesen Ländern eine rückläufige Tendenz erkennen und Ende des Jahres 1967 betrugen die entsprechenden Zahlen für Westberlin 852,7 und für Hamburg 687,4. Den niedrigsten Bestand an Tuberkulosekranken wiesen aus:

Hessen	290,9 pro 10.000 Einwohner
Baden-Württemberg	301,3 pro 10.000 Einwohner
Bayern	314,4 pro 10.000 Einwohner. (235)

Bei den einzelnen Tuberkuloseformen überwog nach wie vor die nicht ansteckende aktive Lungentuberkulose (rund 59 % aller Kranken) und

an zweiter Stelle stand die aktive ansteckungsfähige Lungentuberkulose mit rund 27 %. 14 % aller Tuberkuloseerkrankten litten 1967 an einer extrapulmonalen Tuberkulose.

Die Sterblichkeit der Tuberkuloseerkrankten nahm ebenfalls ab:

1963	1,43 pro 10.000 Einwohner
1964	1,26 pro 10.000 Einwohner
1965	1,28 pro 10.000 Einwohner
1966	1,20 pro 10.000 Einwohner
1967	1,07 pro 10.000 Einwohner

Eine getrennte Aufschlüsselung der Sterbeziffern der männlichen und weiblichen Bevölkerung ergab, daß bei allen Formen der Tuberkulose die Sterbeziffer der Männer gut dreimal so hoch wie diejenige der Frauen war. (235)

Trotz des weiteren Rückgangs der Tuberkulosesterblichkeit in der Bundesrepublik Deutschland sind wir noch weit entfernt von den günstigen Zahlen der Niederlande, Dänemarks und Schwedens.

29. Kontrollierte klinische Prüfung verschiedener Medikamenten-Kombinationen.

Abschließend möchte ich - da eine Aufzählung der jeweils durchgeführten Kombinationstherapien den chronologischen Ablauf dieser Abhandlung gestört hätte, auf eine Arbeit von Ingeborg S c h ü t z zurückkommen, die 1971 im Deutschen Medizinischen Journal über die Bedeutung kontrollierter klinischer Prüfungen für die Praxis der Chemotherapie der Lungentuberkulose referierte. Hierbei brachte Ingeborg S c h ü t z (277) eine Gegenüberstellung verschiedener Medikamenten-Kombinationen, die im Laufe von mehreren Jahren versucht wurden. Hierbei zeigte sich, daß die Medikamenten-Kombinationen meist im Hinblick auf ihren Resistenz-verzögernden Effekt geprüft wurden, was sich natürlich auch in der Sputumkonversionsrate niederschlug. Daß eine INH-Monotherapie der Kombination von INH + PAS oder INH + SM oder SM + PAS unterlegen ist, erkannte man schon sehr früh (278, 279, 280, 281). Vergleiche zwischen Zweifach-, Drei-

fach- und Mehrfach-Kombinationen führten zu der wichtigen Erkenntnis, daß bei INH enthaltender Therapie mit Dreifach-Kombinationen in fast allen geeigneten Fällen Entseuchung erzielt werden konnte (C o r p e und B l a c k (282), C r o f t o n (283) 1964), obwohl auch eine INH enthaltende Zweifach-Therapie bereits hochwirksam war. Die Überlegenheit einer dreifach kombinierten gegenüber einer zweifach kombinierten Chemotherapie in der Initialphase der Behandlung einer Tuberkulose mit Bakteriennachweis wurde in einer Reihe kontrollierter Prüfungen statistisch bewiesen (Zusammenstellung bei F o x (294) 1968, L i v i n g s (285) 1958). Folgende INH enthaltende Dreifach-Kombinationen wurden mit der sogenannten Standard-Kombination INH + SM + PAS verglichen und ergaben praktisch gleiche Wirksamkeit:

INH + SM + EMB (Makiyama) (286)

INH + SM + ETB bzw. PTH (B.M.T.C.^{*)} 1968) (287)

INH + CM + PAS (Donomae) (288)

ETH + PAS + CS in der Initialphase (Radenbach) (289)

Der Ersatz von PAS durch das besser verträgliche EMB bedeutet dabei einen wesentlichen Fortschritt (F e r e b e e (290)).

F r e e r k s e n (291) empfiehlt eine neue, bezüglich Applikationsart und Verträglichkeit ideal erscheinende Kombination von INH, nämlich:

INH + RMP + EMB,

eine Kombination, die wesentlich teurer ist, als die alte INH + SM + PAS-Kombination. Eine INH enthaltende Kombinationsbehandlung mit mehr als drei Medikamenten simultan verbessert die Erfolge nicht, von sehr schweren Tuberkuloseformen abgesehen (S u n a h a r a (292) 1969). Bei vorbehandelten Patienten, deren Keime INH-resistent oder polyresistent sind und die daher mit sogenannten sekundären

*) B.M.R.C. = British Medical Research Council.

Mitteln behandelt werden mußten, war vor Einführung von RMP und EMP in zahlreichen Untersuchungen erwiesen worden, daß eine Dreifach-Kombination erheblich wirksamer war als eine Zweifach-Kombination (J a n c i k (293) 1964, R a d e n b a c h (294) 1968, R i s t (295) 1968). Diese Differenzen waren so deutlich, daß auch kollektive Prüfungen ohne strenge Versuchsplanungen ausreichten, zumal eine ganze Reihe solcher Untersuchungen unabhängig voneinander gleiche Ergebnisse brachten. Allerdings bestätigte die zweite kollektive Prüfung diese Erfahrungen nicht eindeutig. In dieser Prüfung war ETH + CS + PZA mit ETH + CS bzw. ETH + PZA verglichen worden. Zwar konnte auch in dieser Prüfung eine Überlegenheit der Dreifach- gegenüber der Zweifach-Kombination beobachtet werden, jedoch war diese Überlegenheit nicht statistisch signifikant. Aber die Keime der Patienten aus der ETH + CS-Gruppe, die nicht auf die Therapie ansprachen, waren resistent geworden, während in der Gruppe mit Dreifach-Therapie keine Bakterien-Resistenz beschrieben wurde. Unter Verwendung der neueren Medikamente RMP und EMB wurde eine Reihe von Dreifach-Kombinationen ohne INH erprobt und als sehr wirksam beschrieben (P i c k r o t h und Mitarbeiter (296), V i r c h o w (297), W ä r e und Mitarbeiter (298), W i l s o n (299)). Mehr als Dreifach-Kombination scheint auch bei der chronischen Tuberkulose mit INH-resistenten Keimen von geringem Nutzen zu sein (J a n č i k (300)).

30. Steht die Eradikation der Tuberkulose in nächster Zukunft in Aussicht?

Wie sich der Kampf gegen die Tuberkulose entwickeln wird, ob er jemals endgültig beendet werden kann, liegt im Ungewissen. An Stelle eines beschönigenden Abschlußwortes möchte ich einen Ausblick in die Zukunft aufzeigen, indem ich N e u m a n n s (301) 1973 errechnete 'Prophezeiung' wiedergebe. Neumann extrapolierte aus der 1973 gültigen Kurve die Tuberkuloseerkrankungen und kam dabei zu dem Ergebnis, daß im Jahre 1990 auf 10.000 Einwohner fünf Tuberkuloseerkrankungen kommen werden. Sicher, es ist ein Zahlenspiel, aber zeigt es nicht, wie unendlich lange der Atem der 'Volksseuche Tuberkulose' ist? Und das sollte man nicht vergessen.

LITERATUR

- (1) Löffler, W.:
Tuberkulose und Tuberkulosebekämpfung im Wandel der Zeiten.
Schweiz. Med. Wschr. 100, 1790 - 1802 /1970).
- (2) Hippokrates: Ges. Werke, Ausgabe Savy nach Foes. Ed. du Fleuve,
Lyon 1955.
- (3) Sticker, G.: Münch. Med. Wschr. 24, 1223 (1922).
- (4) Morton, R.:
Phthisiologia, seu exercitationes de phthisi, London S. Smith,
1689, Engl. Transl. made and publ. by Sam Smith and Benjamin
Walford, London 1964.
- (5) Morton, R.:
Phthisiologie oder Abhandlung von der Schwindsucht. Verlag
Joh. Hch. Kühnlin, Helmstedt 1780.
- (6) Walsh, J.:
Galen's treatment of pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc,
24, 1 (1931).
- (7) Hein, J., Kleinschmidt, H., Uehlinger, E.:
Handbuch der Tuberkulose. Thieme Verlag, Stuttgart (1958).
- (8) Ferrari, M.:
Une Chaire de médecine au XVIème siècle. Thèse Paris 1898/99.
- (9) Fracastoro:
De Contagionibus et contagiosis morbis et eorum curatione,
libri III, (1546). (Deutsch: Klassiker der Medizin, Hrsg. K.
Sudhoff, Leipzig 1910.)
- (10) Morgagni, G.:
De causis et sedibus morborum per anatomen indagatis. (1761)
- (11) Henle, J.: Zschr. rat. Med. II (1844).
- (12) Laennec, R. Th. H.:
Traité de l'auscultation. I. Aufl. S. 19 (1819).

- (13) **Schönlein, L.:**
Vorlesungen über allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie, 4 Bde., Eglische Buchhandlung, Herisau (1834), Bd. III, 64 - 156; Spec. S. 103, XIII. Familie. Tuberkulose.
- (14) **Piéry, M. und Roshem, J.:**
Histoire de la Tbc. Paris 1931, S. 366.
- (15) **Portal, A.:**
Observations sur la nature et sur le traitement de la phthisie pulmonaire à Paris, chez les citoyens du Pont (1792).
- (16) **Villemin, J. A.:**
Etudes sur la tuberculose; preuves rationnelles et expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité. Zusammenfassende Darstellung. Baillière. Paris (1868).
- (17) **Sevell, zit. n. Predöhl, A.:**
Die Geschichte der Tuberkulose. Voss, Hamburg und Leipzig 1888, S. 168.
- (18) **Klencke, Ph.:**
Über die Ansteckung und die Verbreitung der Skrophelkrankheit bei Menschen durch den Genuß der Kuhmilch. C. E. Keleman, Leipzig (1846).
- (19) **Reich, H., Bezirksarzt in Mülheim, Breisgau:**
"Die Tuberkulose, eine Infektionskrankheit." Berlin. Klin. Wschr. 37, 551 /1878).
- (20) **Naunyn, B.:**
Volksheilstätten für Lungenkranke. Ges. Abhandl. 2 Bd. 1862 - 1908, Würzburg 1909.
- (21) **Brehmer, H.:**
Die chronische Lungenschwindsucht und Tuberkulose der Lunge. Ihre Ursache und Heilung. 2. Aufl. 1869 (1. Aufl. 1857); Ätiologie und Therapie der chron. Lungenschwindsucht. Berlin 1874; Disk. zur Therapie der Phthise. S. 60 - 64, Kongr. f. inn. Med. 1887.

- (22) Dettweiler, P.:
Die Behandlung der Lungenphthise in geschlossenen Anstalten mit besonderer Beziehung auf Falkenstein i. T. 2. Aufl. Berlin 1884; Die Therapie der Phthisis, p. 13 - 43. Dtsch. Congr. Inn. Med. 1887.
- (23) Vetter, A.:
Vorwort zur Übersetzung von James Clark's Treatise on Pulmonary Consumption. Die Lungenschwindsucht. Otto Wiegand, Leipzig 1836.
- (24) Broussais, F. J. V.:
In L. F. Flick: Development of our knowledge of tuberculosis. Philadelphia 1925.
- (25) Gerlach, A.:
Zit. nach Flick, L.F.: Development of our knowledge of tuberculosis, Philadelphia 1925.
- (26) Schueppel, O.:
Untersuchungen über Lymphdrüsentuberkulose usw.. Tübingen 1871.
- (27) Armanni, L.:
Zit. nach Castiglioni, Storia della medicina, nuova ed., 674 (1936).
- (28) Klebs, E.:
Die künstliche Erzeugung der Tuberkulose. Arch. Exp. Path. Pharmak. 1, 163 (1873).
- (29) Koch, R.:
Die Ätiologie der Tuberkulose. Berlin. Klin. Wschr. 15 (1882).
- (30) Koch, R.:
Die Ätiologie und die Bekämpfung der Tuberkulose (1887 - 1889). Sudoffs Klassiker der Medizin, Bd. 19, Leipzig 1912.
- (31) Koch, R.:
Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. Med. Wschr. 101, 1189 (1891).
- (32) Koch, R.:
Die Ätiologie und die Bekämpfung der Tuberkulose (1887 - 1889). Sudoffs Klassiker der Medizin, Bd. 19, Leipzig 1912.

- (33) Koch, R.: Dtsch. Med. Wschr.: Extraausgabe Nr. 46 a, 13. Nov. 1890.
- (34) Virchow, R.:
Über die Wirkung des Koch'schen Mittels auf innere Organe Tuberkulöser. Dtsch. Med. Wschr. 132, 131 (1891).
- (35) Sauerbruch, F.:
Beitrag zur Resekt. der Brustwand mit Plastik etc.. Dtsch. Zschr. Chir. 86 (1907).
- (36) Domagk, G.:
Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft. Münch. Med. Wschr. 1, 16 - 23 (1958).
- (37) Haizmann, R.:
Bisherige Erfahrungen mit Isonicotinsäurehydrazid bei Behandlung der Tuberkulose. Zentralbl. f. d. ges. Tuberk. Forsch. 64. Bd., Heft 3, 105 - 141 (1953).
- (38) Martini, P., Rosendahl, A.:
Bilanz der Goldtherapie bei der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose 6, 330 - 340 (1940).
- (39) Waksman, S. A., Bugie, E. und Schatz, A.:
Isolation of antibiotic substances from soil microorganisms with special references to streptothricin. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 55, 66 (1944).
- (40) Waksman, S. A.: Science 102, 40 (1945).
- (41) Waksman, S. A., Schatz, A.: J. amer. pharmaceut. Assoc. 34, 273 (1945).
- (42) Waksman, S. A.: J. amer. med. Assoc. 135, 478 (1947).
- (43) Cantani: zit. n. Brücke F.: Wien. Klin. Wschr. 61, 623 (1949).
- (44) Fanconi, G. und Löffler, W.:
Streptomycin und Tuberkulose. Benno Schwabe & Co., Verlag, Basel (1948).

- (45) Florey, H. W.: Brit. med. J. II, 635 (1945).
- (46) Vandremere: C. r. Soc. Biol. 74, 278 et 752 (1913).
- (47) Williams, P. S. und Hoy, W. A.: J. Hyg. (Brit.) 30, 413 (1930).
- (48) Heilman, F. R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 19, 553 (1944).
- (49) Heilman, F. R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 33 (1945).
- (50) Heilman, F. R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 169 (1945).
- (51) Reimann, H. A., Elias, W. F. and Price, A. H.: J. A. M. A. 128, 175 (1945).
- (52) Herrell, W. E. und Nichols, D. R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 449 (1945).
- (53) Schatz, A., Bugie, E. und Waksman, S. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 55, 66 (1944).
- (54) Schatz, A. und Waksman, S. A.: Proc. Exper. Biol. & Med. 57, 244 (1944).
- (55) Feldman, W. H. und Hinshaw, H. C.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 18, 593 (1944).
- (56) Hinshaw, H. C. und Feldman, W. H.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 313 (1945).
- (57) Hinshaw, H. C., Feldman, W. H. und Pfuetze, K. H.: J. A. M. A. 132, 778 (1946).
- (58) Martischinig, E.:
Die Tuberkulose im Säuglingsalter. Wilhelm Maudrich Verlag,
Wien (1952).
- (59) Kundratitz, K.: Wien. Med. Wschr. 26 (1928).
- (60) Domagk, G.: Pathol. Anat. u. Chemotherapie der Infektions-
krankheiten. Thieme Verlag, Stuttgart (1947).
- (61) Domagk, G.: Verb. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 312 (1952).

- (62) Domagk, G.:
Stand und Ziel der Chemotherapie der Tuberkulose. Therap. Berichte 26, 131 (1954).
- (63) Domagk, G., Behnisch, R., Mietsch, F. und Schmidt, H.:
Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwiss. 33, 315 (1946)
- (64) Heilmeyer, L.:
Die Chemotherapie der Tuberkulose. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (55. Kongr. 1949).
- (65) Kuhlmann, F.:
Die Chemotherapie der Darmtuberkulose. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (55. Kongr. 1949).
- (66) Klee, Ph. und Römer, H.:
Prontosil bei Streptokokkenenerkrankungen. Dtsch. Med. Wschr. 2, 253 (1935).
- (67) Domagk, G.:
Die experimentellen Grundlagen einer Chemotherapie der Tuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose 4, 365 - 394 (1948).
- (68) Martini, P., Moers, H., Gansen, H.:
Conteben in der Behandlung der Lungentuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkul. 6, 515 - 578 (1951).
- (69) Catel, H.:
Über die Behandlung der kindlichen Tuberkulose mit Thiosemicarbazon. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4, 183 - 185 (1949).
- (70) Rothmund, W.:
Therapeutische und toxische Wirkungen des Conteben und seine Dosierung. Der Tuberkulosearzt 7, 401 - 404, (1952).
- (71) Bottke, H. und Schröter, W.: Der Tuberkulosearzt 4, 573 (1950).
- (72) Hein, J.: Dtsch. Med. Wschr. 1527 (1950).
- (73) Heine, F.: Dtsch. Med. Wschr. 250 (1951).

- (74) Renner, W. und Bick, H.: Dtsch. Med. Wschr. 329 (1950).
- (75) Kuhlmann, F.:
Ergebnisse der Contebenbehandlung der Schleimhauttuberkulose.
Therap. d. Gegenw. 5, 170 - 175 (1951).
- (76) Moeschlin und Demiral: Schw. Med. Wschr. 80 (1950).
- (77) Heepe, F.: Mschr. Kinderheilk. Bd. 97/8.
- (78) Lehmann, J.:
Para-aminosalicylic acid in treatment of tuberculosis;
preliminary communication. Lancet 15 (1946).
- (79) Leitner und Mason: Schw. Med. Wschr. 80 (1950).
- (80) Steinlin, H.: Schw. Z. Tuberk. 11, 302 (1954).
- (81) Möschlin und Schreiner: Schw. Med. Wschr. 79, 117 (1949).
- (82) Charpy, L.: Amer. Der. Syph. 6, 310 (1946).
- (83) Briccarello, L.: Min. Med. (Jt.) 40 (1947).
- (84) Steinlin und Wilhelmi: Schw. Med. Wschr. 78, 1219 (1948).
- (85) Heilmeyer, L.: 55. Tg. d. Ges. f. Inn. Med. (Med. Klin. 44,
1420 (1949)).
- (86) Marx, M.: Tb-Arzt 3, 457 (1949).
- (87) Kirsch, W.: Z. Chir. 73, 1124 (1948).
- (88) Lenggenhager, G.: zit. nach Marx: Tb-Arzt 3, 457 (1949).
- (89) Sevin, K. und Mayer, M.: Dtsch. Med. Wschr. 74, 1187 (1949).
- (90) Finalnd, M. et al.: J. amer. med. Assoc. 138, 13 (1948).
- (91) Steinbach und Dooneief: Amer. Rev. Tbc. 59, 642 (1949).
- (92) Steinbach und Dooneief: Amer. Rev. Tbc. 59, 642 (1949).
- (93) Haizmann, R.:
Ein neues Antibiotikum: Aureomycin. Pro medico 8, 1 - 8 (1951).

- (94) Schwartz, W. S., Walton, S. T. und Moyer, R. E.: Amer. Rev. Tbc. 61, 875 (1950).
- (95) Romansky, M. J., Katz, S., Ritss, M. E. und Marshall, E. E.: Trans. 12th Conf. Chemotherapy Tuberc. V.A.-Army-Navy p. 308 (1953).
- (96) Mordasini, E. R. und Eulenberger, J.: Tuberkulostatika, Teil 1., Int. Zschr. f. Klin. Pharmak., Therap. Toxik. 4, 467 - 486 (1971).
- (97) Allemann, O.:
Viomycin, ein neues Antibiotikum zur Behandlung der Tuberkulose. Bull. Gealenica 17, 232 - 244 (1954).
- (98) Townley, R. W., Mull, R. P. und Scholz, C. R.: Proc. XIIth International Congress of pure and applied Chemistry (N.Y. City, Sept. 1951) p. 284.
- (99) Bartz, Q. R. et al.:
Viomycin, a new Tuberculostatic Antibiotic. Amer. Rev. Tbc. 63, 4 (1951).
- (100) Finlay, A. C. et al.:
Viomycin, A New Antibiotic Active against Mycobacteria. Amer. Rev. Tbc. 63, 1 (1951).
- (101) Janschulte, B.:
Behandlung der Lungentuberkulose mit Viocin (Viomycin). Med. Klinik 48, 2036 - 2037 (1955).
- (102) Pitts, F. W., O'Dell, E. T., Fitzpatrick, M. J., Dye, W. E., Hughes, F. J. jr., Tempel, C. W.: Dis. Chest. 23, 241 - 254 (1953).
- (103) Finlay, A. C., Hobby, G. L., Hochstein, F., Lees, T. M., Lenert, T. F., Means, J. A., P'an, S. Y., Regna, P. P., Routien, J. B., Sobin, A. A., Tate, K. B. und Kane, J. H.: Amer. Rev. Tbc. 63, 1 (1951).
- (104) Dye, W. E. und Bull, W. F.: Amer. J. Clin. Path. 23, 56 (1953).

- (105) Amberson, J. B.: Trans. 11th Conf. Chemother. Tuberc. V.A.-Army-Navy 1952, p. 286.
- (106) Muschenheim, C.: Trans. 10th Conf. Chemother. Tuberc. V.A.-Army-Navy 1951, p. 154.
- (107) Schaffeld, H. G., Garthwait, B. und Amberson, J. B.: Amer. Rev. Tbc. 69, 520 (1954).
- (108) Hobby, G. L.: Minutes 8th Streptom.-Conf. V.A.-Army-Navy 1949, p. 292.
- (109) Jenkins, D. E.: Trans. 9th Streptom.-Conf. V.A.-Army-Navy 1950, p. 179.
- (110) Waksman, S. A., Hutchinson, D. J. und Katz, E.: Min. 7th Streptom.-Conf. V.A.-Army-Navy 2949, p. 300.
- (111) Waksman, S. A., Hutchinson, D. J. und Katz, E.: Amer. Rev. Tbc. 60, 78 (1949)
- (112) Waksman, S. A. und Lechevalier, H.: Science 109, 305 (1949).
- (113) Waksman, S. A., Lechevalier, H. und Groupe, V.: Min. 8th Streptom.-Conf. V.A.-Army-Navy (1949) p. 292.
- (114) Bogen, E.: Trans. 9th Streptom.-Conf. V.A.-Army-Navy p. 175 (1950).
- (115) Perry, T. L.: Amer. Rev. Tbc. 65, 325 (1952).
- (116) Finlay, A. C., Hobby, G. L., P'an, S. Y., Regan, P. P., Routien, J. B., Seeley, D. B., Shull, G. M., Sobin, B. A., Solomons, I. A., Vonson, J. W., Kana, J. H.: Terramycin, a new antibiotic. Science 11, 85 (1950).
- (117) Hobby, G. L., Dougherty, N., Lenert, T. F., Hudders, E., Kiseluk, M.:
Antimicrobial action of terramycin in vitro and in vivo.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 73, 503 (1950).
- (118) Des Autels, E. J.: Trans. 12th Conf. Chemother. Tbc. V.A.-Army-Navy p. 304 (1953).

- (119) Steenken, W. jr. und Wolinsky, E.: Trans. 9th Streptom. Conf. V.A.-Army-Navy p. 189 (1950).
- (120) Mc Dermott, W.:
Isonicotinic acid derivatives in tuberculosis treatment.
History of the development of the drugs. Transact. Nat. Tbc. Assoc. 48, 420 (1952).
- (121) Robitzek, E. H. und Selikoff, I. J.:
Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimifon, Marislid) in the treatment of active caseouspneumonic tuberculosis.
Amer. Rev. Tbc. 65, 402 (1952).
- (122) Klee, Ph.:
Die Behandlung der Tuberkulose mit Neoteben (Isonicotinsäurehydrazid). Dtsch. Med. Wschr. 18, 1 - 2 (1952).
- (123) Meyer, H. und Mally, J.: Monatshefte 33, 400 (1912).
- (124) Offe, H. A., Siefken, W. und Domagk, G.: Naturwiss. Nr. 5 (1952).
- (125) Grunberg, E., Schnitzer, R. J.: Quart. Bull. Sey View Hosp. 13, 3 (1952).
- (126) Steenken, W. jr., Wolinsky, E.: Amer. Rev. Tbc. 65, 365 (1952).
- (127) Fust, H.: Medizinische Nr. 15 (1952).
- (128) Domagk, G., Offe, H. A., Siefken, W.: Dtsch. Med. Wschr. 77, 573 (1952).
- (129) Haizmann, R.:
Bisherige Erfahrungen mit Isonicotinsäurehydrazid bei der Behandlung der Tuberkulose. Zbl. f. d. ges. Tbc-Forsch. 3/4, 105 - 141 (1953).
- (130) Coletsos, P. J.: Rev. de la Tbc. 16, 670 (1952).
- (131) Freerksen, E.: 61. Stzg. Med. Ges. Kiel (Klin. Wschr. 30, 975 (1952)).
- (132) Knox, R. und Mitarbeiter: Brit. Med. J. 4767, 1081 (1952).

- (133) Wiesmann, E. und Mitarbeiter: Schw. Med. Wschr. 82, 785 (1952)
- (134) Haizmann, R.:
Zur Tuberkulosebehandlung mit Isonicotinsäurehydrazid (INH).
Dtsch. Med. J. 19/20, 500 - 504 (1952).
- (135) Domagk, G., Offe, H. A., Siefken, W.:
Weiterentwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose. Beitr.
Klin. Tuberk. Bd. 107 (1952).
- (136) Bünger, P., Lass, A., Müller, G.:
Untersuchungen über die Diffusion von Isonicotinsäurehydrazin
in den Liquor cerebrospinalis.
Dtsch. Med. Wschr. 38, 1162 - 1163 (1952).
- (137) Gehrt, J.:
Klinische Erfahrungen mit Neoteben. Dtsch. Med. Wschr. 29/
30, 901 - 905 (1952).
- (138) Zoelch, Ph.:
INH-Behandlung beim Säugling und Kleinkind. Tbc-Kongr. Inns-
bruck 117 - 124 (1953).
- (139) Spiess, H.:
Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie gegen die Tuber-
kulose. Dtsch. Med. Wschr. 32, 1419 - 1415 (1959).
- (140) Klee, Ph.:
Tuberkulosebekämpfung und Isonicotinsäurehydrazid (INH)
(Isoniazid). Dtsch. Med. Wschr. 16, 587 - 590 (1953).
- (141) Ickert, Fr.: Tbk.-Jahrb. Dtsch. Zk. Bekämpfg. Tbk. (Springer,
Heidelberg 1952).
- (142) Wiesener, H.:
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur biologi-
schen Wirkung von Isonicotinsäurehydrazid. Zschr. Kinderheilk.
75, 422 - 437 (1954).
- (143) Wiesener, E.:
Ein seltener Zwischenfall bei der INH-Behandlung einer tuber-
kulösen Meningitis im Kindesalter. Wien. Klin. Wschr. 48, 921
(1954).

- (144) Brügger, H.:
Leberschäden durch Isonicotinylhydrazin (INH) bei Kleinkindern. *Der Tuberkulosearzt* 6, 340 - 346 (1956).
- (145) Passedouet, H., Fusey, P., Roussos, M.: *Rev. Tbc. Paris* 17, 784 (1953).
- (146) Sah, P. P. T.: *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 2512 (1953).
- (147) Casadio, V., d'Onghia, N.: *Minerva Med.* 43/2, 1314 - 1317 (1952).
- (148) Renovanz, H. D.:
Erfahrungen mit neuen Tuberkulostatika-Kombinationen und Tuberkulostatika zweiten Ranges. *Berlin. Med.* 12, 40 - 44 (1961).
- (149) Irskens, K. J.:
Erkennung und Behandlung der INH-Neuritis. *Prax. Pneumol.* 18, 811 - 815 (1964).
- (150) Hahn, J.:
Eine Langzeit-Beurteilung von INH-PAS in der Behandlung pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose. *Praxis, Schw. Rundschau f. Med.* 52, 1251 - 1254 (1958).
- (151) Fust, B., Studer, A.: *Helv. Med. Acta* 18, 449 (1951).
- (152) Schwartz, W. S., Moyer, R. E.: *Trans. 11th Conf. Chemotherapy Tbc V.A.-Army-Navy* (1952).
- (153) Schwartz, W. S., Moyer, R. E.: *Amer. Rev. Tbc.* 70, 413 (1954).
- (154) Steenken, W. jr., Wolinsky, E.: *Trans. 13th Conf. Chemother. Tbc. V.A.-Army-Navy* p. 176 (1954).
- (155) Steenken, W. jr., Wolinsky, E.: *Amer. Rev. Tbc.* 70, 367 (1954).
- (156) Rothstein, E.: *Trans. 12th Conf. Chemother. Tbc. V.A.-Army-Navy*, p. 299 (1953).
- (157) Wanner, J., Kaufmann, G.:
Chemotherapeutische Möglichkeiten bei Versagen der klassischen Tuberkulostatika. *Schw. Med. Wschr.* 85, 339 u. 370 (1955).

- (158) Protivinsky, R.:
Grundlagen der Therapie; Tuberkulostatika. Therap. d. Gegenw.
117, 1442 - 1457 (1968).
- (159) Harned, R., Hidy, P. J., Kropp, E., Baw, L.: Antibiot.
Chemother. 5, 201 (1955).
- (160) Epstein, I. G., Nair, K. G. S., Boyd, L.: Antibiot. Med. 1,
80 (1955).
- (161) Epstein, I. G., Nair, K.G. S., Boyd, L.: Amer. Rev. Tbc. 75,
553 (1957).
- (162) Freerksen, E., Bönicke, R., Lisboa, B.: Tb-Arzt 12, 39 (1958).
- (163) Breton, A., Gaudier, B., Ponté, C., Tacquet, A., Guillaume,
J., Beaussart, M.: Arch. Franc. Pédiat. 15, 1322 (1958).
- (164) Heilmeyer, L.:
Neue Tuberkulostatika und Tuberkulostatika-Resistenz. Tuberku-
lose-Bücherei, Thieme-Verlag, Stuttgart, p. 113 (1958).
- (165) Isebarth, R., Wiedemann, O.: Tbk-Arzt 14, 144 (1960).
- (166) Storey, P. P.: Amer. Rev. resp. Dis. 81, 868 (1960).
- (167) Epstein, I. G., Nair, K. G. S., Boyd, L. D., Ausptz, P.: Dis.
Chest. 33, 371 (1958).
- (168) Primer, G.:
Cycloserin-Therapie im Kindes- und Jugendlichen-Alter. Der
Tuberkulosearzt 3, 163 (1960).
- (169) Zoelch, Ph.:
Über die Bedeutung der Chemotherapie für den Ablauf der Tuber-
kulose in den ersten drei Lebensjahren. Beitr. Klin. Tuberk.
1/2, 128 (1954).
- (170) Umezawa, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 76, 20 (1958).
- (171) Umezawa, H.: J. Antibiot. Tokyo, Ser. A 10, 181 (1957).

- (172) Donomae, I.:
Die Behandlung tuberkulöser Erkrankungen mit Kanamycin.
Therap. d. Gegenw. 2, 49 - 55 (1962).
- (173) Theissing, J., Keidel, U. O.:
Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Systems durch basische
Antibiotika. Arzneim. Forsch. (Drg-Res.) 12, 543 - 545 (1962).
- (174) Kuntz, E.:
Klinische Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Kanamycin.
Klin. Wschr. 16, 830 - 834 (1962).
- (175) Liebermeister, K.:
Die besonderen Voraussetzungen der Kombinationstherapie bei der
Tuberkulose. Die Therapiewoche 7/8, 164 (1954).
- (176) Demerec, M.: J. Clin. Invest. 28, 891 (1949).
- (177) Demerec, M.: J. Bact. 56, 63 (1948).
- (178) Demerec, M.: Proc. Nat. Acad. Sci. 31, 16 (1945).
- (179) Demerec, M.: Genetics, 36, 585 (1951).
- (180) Wilde, W.:
Neuartige Rhodanverbindungen zur Tuberkulosebehandlung. Med.
Klin. 12, 445 - 449 (1954).
- (181) Domagk, G.:
Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemicarbazonen.
(Stuttgart 1950).
- (182) Domagk, G.:
Pathologische Anatomie und Chemotherapie der Infektionskrank-
heiten. (Stuttgart 1947).
- (183) Henneberg, F.:
Weg, Ziel und Grenzen der Streptomycintherapie. (Berlin 1953).
- (184) Lockemann und Ulrich: Arch. f. Verdauungskrrh. 1/2, 50 (1931).
- (185) Bassermann, G. zit. in: Neuere Forschung - Kolloquium über
neuere Tuberkulose-Medikamente. Der Tbk-Arzt 3, 189 (1958).

- (186) Wilde, W.:
Über die Wirkungsweise eines tuberkuloziden Chemotherapeutikums. Der Tbk-Arzt 3, 154 - 156 (1958).
- (187) Freerksen, E.: Tagung Südwestdtsch. Tbk-Ärzte, Baden-Baden 1956.
- (188) Bruchmann, I.:
Erfahrungen mit 'Dairin' (2,4-Diamino-azobenzol-thiocyanat) in der Behandlung der Kindertuberkulose. Der Tbk-Arzt 3, 156 - 161 (1958).
- (189) Domagk, G.:
Chemotherapie der Tuberkulose. Rundsch. 'Tuberkulose' anl. d. Stzg. d. Dtsch. Zentr. Komm. z. Bek. d. Tuberk. (5. 10. 1957).
- (190) Rist, N.: Advanc. Tuberc. Res. 10, 69 - 126 (1960).
- (191) Brouet, G.: Bull. int. Un. Tuberc. 28, 228 (1958).
- (192) Brouet, G., Marche, J., Rist, N., Chevalier, J., le Meur:
Amer. Rev. Tuberc. 79, 6 (1959).
- (193) ---
- (194) Brouet, G. et al.: Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris) 25, 145 (1961).
- (195) Liebermann, D., Moyeux, M., Rist, N., Grumbach, F.: Académie des Sciences, 7. Mai 1956, in C.R. Acad. Sci. (Paris) 242, 409 (1956).
- (196) Schütz, I.:
Über die Behandlung der kavernösen Lungentuberkulose mit Aethionamid. Dtsch. Med. Wschr. 3, 133 (1961).
- (197) Ruziczka, O.:
Streptomycin und die Behandlung haematogener Tuberkuloseformen. Springer-Verlag, Wien (1949).

- (198) Molina, C., Cheminat, J. Cl., Petit, R., Aiche, J. M., Passemard, N.:
Reflexions sur l'utilisation de la prothionamide (1321 Th) en pratique pneumo-phthisiologique. Poumon 6, 663 (1966).
- (199) Löffler, W., Moeschlin, S., Zollikofer, H.:
Dauerheilung der Meningitis tuberculosa 90 % durch Kombination von Streptomycin mit der intravenösen PAS-Infusion (36 Fälle). Dtsch. Med. Wschr. 17, 542 (1952).
- (200) Gerbeaux, J., Tournier, G.:
Diagnostic et traitement des adénopathies cervicales tuberculeuses de l'enfant. Gaz. Méd. Fr. 8, 1133 (1971).
- (201) Sarrouy, J. G., Vaillard, Ch., Sabatani, R.:
4,4'-Diisoamyloxythiocarbanilid (ISOXYL) in der Behandlung der Primoinfektion des Kindes und des Säuglings. Le Progrès Med. 93, 693 (1965).
- (202) Buu-Hoi, N.P., Dat-Yuong, N.:
Sur les composés tuberculostatiques du groupe de la thiourée et leur mécanisme d'action. C. R. Acad. Sci p. 237 - 498 (1953).
- (203) Rink, H.: Zschr. f. Tuberk. 126, 1 - 12 (1967).
- (204) Trendelenburg, F. et al.:
The place of Capreomycin and Thiocarbid in the treatment of tuberculosis. V. Int. Congr. Chemother. Wien (1967).
- (205) Mitchell, R. S., Petty, Th. L., Crowle. A.J., Baker, G., Baeder, D. H., Kass, I., Dye, W.E.: XVII. Tuberk. Kongr. Rom, Sept. (1963).
- (206) Schmid, P. Ch.: Tuberkulose. Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter 13, 193 - 204 (1966).
- (206a) Schmid, P. Ch.: Klinische Erfahrungen mit INH-Isoxyl-Therapie der Primärtuberkulose. Prax. Pneumol. 21, 617 - 626 (1967).
- (207) Freerksen, E.: Experimentelle Chemotherapie "atypischer" mikrobakterieller Infektionen. Beitr. Klin. Tuberk. 132, 325 (1965).

- (208) Freerksen, E.:
Experimental therapy of so-called "atypical" mycobacterial infections. Amer. Coll. Chest Physicians 50. 560 (1966).
- (209) Freerksen, E.:
Vortrag auf dem 8. Internationalen Kongreß für Lungenkrankheiten des 'American Coll. of Chest Physicians'. Mexico City 1964.
- (210) Kampelmann, F.:
Monotherapie-Resultate mit Isoxal bei unvorbehandelten Tuberkulosefällen verschiedener Schweregrade und Isoxyl in der Routine-Therapie. Eigene Veröffentlichung des Autors.
- (211) Freour, P.:
Klinische Untersuchung von ISOXYL. Eigene Veröffentlichung des Autors. Bordeaux 8. August 1963.
- (212) Fox, W.: Tubercle (London) 39, 269 (1958).
- (213) Armstrong, A. R., Peart, H. E.: Amer. Rev. Resp. Dis. 81, 588 (1960)
- (214) Mitchison, D. A.: Bull. Int. Un. Tuberc. 43, 222 (1970).
- (215) Decroix, G. B., Kreis, B., Sors, Ch., Birembaum, J., Le Lirzin, M., Canetti, G.: Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris) 33, 751 (1969).
- (216) Fox, W.:
Intermittierende Chemotherapie der Lungentuberkulose. Dtsch. Med. J. 22, 22 - 27 (1971).
- (217) Polansky, F.:
A comparative Study of daily and twice-weekly Continuation Regimens of tuberculosis Chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment. Bull. WHO 45, 573 (1971).
- (218) Radenbach, K. L.:
Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie. Internist 14, 100 - 110 (1973).

- (219) Zierski, M.: zit. in Med. Tribune 48, (1973).
- (220) Wilkinson, R.G., Cantrall, M.B., Shepherd, R.G.:
Antituberculous diamines structures-activity relationships
among analos of (+)-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol.
140th Meeting Amer. Chem. Soc. Chicago III. Abstr. p. 11 -
20 (1961).
- (221) Wilkinson, R.G., Cantrall, M.B., Shepherd, R.G.:
Antituberculous Agents. III. (+)-2,2'-(ethylenediimino)-di-
1-butanol and some analogs. J. Med. Pharm. 5, 835 (1962).
- (222) Wilkinson, R.G., Shepherd, R.G., Thomas, J.P., Baughn, C.O.:
Stereospecificity in a new type of anthetic antituberculous
agents. J. Amer. Chem. Soc. 83, 2212 (1961).
- (223) Shepherd, R.G., Baughn, C.O., Cantrall, M.B., Goodstein, B.,
Thomas, J.P., Wilkinson, R.G.:
Structure-activity studies leading to athambutol, a new type
of antituberculous compound. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 686,
(1966).
- (224) Shepherd, R.G., Wilkinson, R.G.:
Structure-activity studies with dextro-2,2'-(ethylenediimino)-
di-1-butanol (ethambutol). 16th Int. Tuberc. Conf. Toronto
1961.
- (225) Shepherd, R.G., Wilkinson, R.G.:
Antituberculous agents. II. N,N'-diisopropylethylenediamine
and analogs. J. Med. Pharm. Chem. 5, 823 (1962).
- (226) Thomas, J.P., Baughn, C.O., Wilkinson, R.G., Shepherd, R.G.:
A new synthetic compound with antituberculous activity in
mice - Ethambutol (Dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol).
Amer. Rev. Resp. Dis. 83, 891 (1961).
- (227) Thomas, J.P., Pelcak, E.: Pers. Mitt. der Lederle Lab. Pearl
River N.J.
- (228) Bobrowitz, I.D., Garber, M., Sukulmachantra, J.:
The use of Ethambutol in pulmonary tuberculosis, a preliminary
report. Trans. 22nd Res. Conf. Pulm. Dis. Dep. Med. Surg. Vet.
Admin. Washington, D.C. 254 (1963).

- (229) Karlson, A.G.:
The in vitro activity of Ethambutol against tubercle bacilli and other microorganisms. Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 905 (1961).
- (230) Pilheu, J.A., Cetrangolo, A.:
Accion in vitro e in vivo del Ethambutol sobre el mycobacterium tuberculosis. Rev. Asoc. Med. Argent. 76, 513 (1962).
- (231) Lutz, A., Berger, M.A.:
Données expérimentales sur l'action antituberculeuse in vitro du D-2,2'. (éthylènediimino)-di-1-butanol. Presse Med. 70, 1317 (1962).
- (232) Bönicke, R.:
In vitro-Untersuchungen über die tuberkulostatische Aktivität von Dextro-2,2'-(Äthylendiimino)-di-1-Butanol (Dadibutol). Beitr. Klin. Tuberk. 126, 108 (1962).
- (233) Delaude, A., Jorda, M.P., Moreau, G.:
Action de 1-ethambutol sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Rev. Tuberc. 26, 519 (1962).
- (234) Dousset, R.:
Contribution à l'étude d'un nouvel antituberculeux, l'ethambutol. Thesis (1962).
- (235) Bruckschen, E.G.:
Myambutol, Experimentelle und klinische Ergebnisse. Editio Cantor KG-Verlag, Aulendorf Wttbg. (1970).
- (236) Diermeier, H.F., Kaiser, J.A., Yuda, N.:
Safety evaluation of Ethambutol. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 732 (1966).
- (237) Scarinci, V.:
Ricerche Farmalogiche e Tossicologiche sull'Etambutolo. Rel. Min. della Sanità (1966).
- (238) Kaiser, J. A.:
Toxicologie of Ethambutol - long term studies in dogs. Pharmacologist 4, 176 (1962).

- (239) Kaiser, J.A.:
Tapetal depigmentation in dogs produced by ethylenediamines,
Fed. Proc. 22, 369 (1963).
- (240) Kaiser, J.A.:
A one-year study of the toxicity of Ethambutol in dogs. Re-
sults during life. Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 557 (1964).
- (241) White, H.J.:
Report to Med. Res. Section. Lederle Lab. Pearl River N.J.
(1963).
- (242) Corpe, R.F., Blalock, F.A., Gross, J.H., Goldhammer, E.J.:
Retreatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis at Battey
State Hospital. Amer. Rev. Resp. Dis. 90, 957 (1964).
- (243) Donomae, I., Yamamoto, K.:
Clinical evaluation of Ethambutol in pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 849 (1966).
- (244) Carr, R.E., Henkind, P.:
Ocular manifestation of Ethambutol. Arch. Ophthalmol. 67, 566
(1962).
- (245) Carr, R.E.:
Racemic isomer of Ethambutol. Arch. Ophthalmol. 68, 718 (1962).
- (246) Bobrowitz, I.D., Gokulanathan, K.S.:
Ethambutol in the retreatment of Pulmonary tuberculosis. Dis.
Chest 48, 239 (1965).
- (247) Place, V.A., Thomas, J.P.:
Clinical pharmacology of Ethambutol. Amer. Rev. Resp. Dis.
87, 901 (1963).
- (248) Walsh, F.B.:
In 'Clinical Neuro-Ophthalmology', Williams & Wilkens Comp.
Baltimore, Md. p. 300 (1957).
- (249) Kanther, R.: M
Myambutol - Chemie pharmakologische und toxikologische Eigen-
schaften. Int. Koll. Forsch. Inst. Borstel/Hamburg, S. Kar-
ger, Basel, Mai (1968)

- (250) Schmid, P. Ch.: Therapie der kindlichen Primärtuberkulose. Münch. Med. Wschr. 111, 1102 (1969).
- (251) Schmid, P. Ch.:
Übersicht über die gebräuchlichsten Tuberkulostatika unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Fortschr. Med. 86, 1082 (1968).
- (252) Gardida, C.A., Rodriguez-Villarruel, H., Troncoso-Aguirre, P. Pérez Lopez, J.:
El Ethambutol asociado a Isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis en el niño. Rev. Mex. Pediat. 36, 194 (1967).
- (253) Menéndés-Ordóñez, A.:
Ethambutol and Isoniazid in the treatment of infantile tuberculosis. Tribuna Med. 8, 359 (1968).
- (254) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Fachserie A, Bevölkerung und Kultur, Reihe 7, Gesundheitswesen. II Erkrankungen an Tuberkulose 1967, Verl. W. Kohlhammer, Stuttgart - Mainz.
- (255) Sighart, H., Opl, G.:
Capreomycin in der Kombinationsbehandlung der chronischen Lungentuberkulose. Prax. Pneumol. 1, 15 (1970).
- (256) Herr, E.B., Haney, M.E., Pittenger, G.E., Higgins, C.E.:
Isolation and characterization of a new peptide antibiotic. Proc. Ind. Acad. Sci. 69, 134 (1960).
- (257) Welles, J.S., Harris, P.N., Small, R.M., Worth, H.M., Anderson, R.C.:
The toxicity of Capreomycin in Laboratory animals. An. N.Y. Acad. Sci. 135, 960 (1966).
- (258) Kittel, H.:
Kontrollierte Ergebnisse von Kombinationsbehandlungen mit Capreomycin bei vorbehandelten kavernösen Lungentuberkulosen. Prax. Pneumol. 10, 629 (1968).
- (259) Virchow, Ch.:
Eigene Erfahrungen mit Capreomycin. Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. Lungenkrankheiten. Bd. 136 (1967).

- (260) Trendelenburg, F.: Fortschr. Arzneimittel-Forsch. 7, 196 (1964).
- (261) Gunella, G.: Symposium on capreomycin. Eli Lilly and Comp. Res. London W. 1, 51 (1965).
- (262) Braun, P.H.: Symposium on Capreomycin. Eli Lilly and Comp. Res. London W. 1, 43 /1965).
- (263) Donomae, I.:
Capreomycin in der Behandlung der Lungentuberkulose. Rep. from Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, Art. 2, 1011 - 1038 (1966).
- (264) Schmid, P. Ch.:zit. in:
Internationales Kolloquium über experimentelle und klinische Wertbestimmung der Tuberkulostatika, Capreomycin, Ethambutol, Rifampicin, gemeinsam veranstaltet vom Tuberkuloseforsch. Inst. Prag und vom Forsch.-Inst. Borstel in Borstel, Mai 1968.
Prax. Pneumol. 1, 53 - 62 (1969).
- (265a) Rink, H.:
Über den derzeitigen Stand der Chemotherapie der Lungentuberkulose, insbesondere bei ambulanter Anwendung. Z. Tuberk. 1/2, 1 - 12 (1967).
- (265b) Freerksen, E.: Beitr. Klin. Tuberk. 131, 101 (1965).
- (266) Freerksen, E.:
Medikamentöse Tuberkulosetherapie beim Kinde. Mschr. Kinderheilk. 8, 513 - 518 (1969).
- (267) Symposion des Berufsverbandes der Lungenfachärzte e.V. Berlin am 20. 6. 1970: Rifampicin in Klinik und Praxis. Zschr. ärztl. Fortbild. 19, (1970).
- (268) Maggi, N., Pasqualucci, C.R., Balotta, R., Sensi, P.: Chemo-therapie 11, 285 - 292 (1966).
- (269) Kraldorfer, F.:
Über eine neue Klasse von bactericid wirkenden Antibiotica unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin. Schweiz. Med. Wschr. 98, 622 - 627 (1968).

- (270) Maggi, N., Pallanza, R., Sensi, P.: Antimicrob. agents and Chem. 265 - 269 (1965).
- (271) Bergamini, N., Mainardi, L., Rosaschino, F.:
Blutserumspiegel und Urinausscheidung von Rifampicin bei Kindern. 6. Int. Congr. Chemother. Tokyo 1969, Abstr. p. 203.
- (272) Guillermand, J.:
Der Einfluß von Rifampicin auf die Leber. Rev. Prat. 20, 2415 - 2433 (1969).
- (273) Nitti, V.:
The antituberculous activity of rifamycin SV. Helv. Med. Acta 32, 603 (1965).
- (274) Riska, N., Repo, U.K., Hellström, P.E.:
Rifampicin, Ethambutol und Capreomycin bei therapieresistenter Lungentuberkulose.
6. Int. Congr. Chemother. Tokyo 1969, Abstr. p. 426.
- (275) Carstensen, E., Cordes, B.:
Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit Rifampicin. Die Med. Welt 2, 65 (1972).
- (276) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Fachserie A, Bevölkerung und Kultur, Reihe 7, Gesundheitswesen, II. Erkrankungen an Tuberkulose 1966, Verl. W. Kohlhammer, Stuttgart - Mainz.
- (277) Schütz, I.:
Die Bedeutung kontrollierter Prüfungen für die Praxis der Chemotherapie der Lungentuberkulose. Dtsch. Med. J. 1, 6 (1971).
- (278) British Medical Research Council: Brit. Med. J. 2, 735 (1952).
- (279) British Medical Research Council: Brit. Med. J. 2, 1005 (1953).
- (280) British Medical Research Council: Brit. Med. J. 1, 435 (1955).
- (281) Tucker, W.B. Fortschr. Tuberk. Forsch. 10, 1 (1960).
- (282) Corpe, R.F., Blalock, F.A.: Amer. Rev. Resp. Dis. 85, 870 (1962).

- (283) Crofton, J. in: V.A. Barry (ed.): Chemotherapy of tuberculosis, London Butterworth (1964).
- (284) Fox, W.: Amer. Rev. Resp. Dis. 97, 767 - 790 (1968).
- (285) Livings, D.G.: Trans. 15th Conf. Chemother. Tuberc. U.S. V.A.-Armed Forces 20 - 27 (1966).
- (286) Makiyama, H.: Kekkaku (Japan) 44, 181 (1969). - Ref. Zbl. Tuberk. Forsch. 107, 315 - 316 (1969).
- (287) British Medical Research Council: Tubercle 49, 243 - 280 (1968).
- (288) Donomae, J.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 1011 (1966).
- (289) Radenbach, K.L., Schütz, I., Bartmann, K.: XXth Int. Tuberc. Conf. N.Y., Abstr. p. 16 (1969).
- (290) Ferebee, S.H., Doster, B.E., Murray, F.J.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 910 - 920 (1966).
- (291) Freerksen, E., Rosenfeld, M., Orlowski, E.H.: Beitr. Klin. Tuberk. 141, 273 - 296 (1970).
- (292) Sunahara, S.: Bull. Int. Un. Tuberc. 43, 316, (1970).
- (293) Jancik, E.: Adv. Tuberc. Res. 13, 122 - 220 (1964).
- (294) Radenbach, K.L.: Scand. J. Resp. Dis. 65 Suppl., 195 - 206 (1968).
- (295) Rist, N.: Adv. Tuberc. Res. 10, 69 - 126 (1960).
- (296) Pickroth, G., Anschel, R., Kalich, R., Kandt, D.: Acta Tuberc. et Pneum. Belg. 3 - 4, 513 - 518 (1969).
- (297) Virchow, Ch., Flemming, J.: Antibiot. Chemother. 16, 471 (1970).
- (298) Wäre, M. et al.: Scand. J. Resp. Dis. 50 Suppl. 59 - 63 (1969).
- (299) Wilson, T.M.: Scand. J. Resp. Dis. 50 Suppl. 69, 33 - 42 (1969).

- (300) Jancik, E.: Zschr. Tuberk. 122, 131 - 140 (1964).
- (301) Neumann, G.:
Tuberkulose - Aspekte der modernen Epidemiologie. Pneumono-
logy 3, 233 - 244 (1973).

B. DIE GEBÄUCHLICHSTEN TUBERKULOSTATIKA

Isonicotinsäurehydrazid

Ethambutol

Rifampicin

Streptomycin

Paraaminosalicylsäure

Ethionamid-Prothionamid

Capreomycin

Viomycin

D-Cycloserin

Pyrazinamid

Kanamycin

DIE EINZELNEN TUBERKULOSTATIKA

ISONICOTINSÄUREHYDRAZID

A. Allgemeines

1. Abkürzungen: a) Isoniazid,
b) INH.

2. Geschichte:

- 1912 Meyer, H.:
Erste Darstellung, ohne Wissen um die antituberkulöse Wirkung (13).
- 1945 Chorine, G.:
Bericht über die tuberkulostatische Wirkung von Nicotinamiden (22).
- 1946 Benisch, R., Mietzsch, F., Schmidt H., Domagk, G.:
Bericht über den hohen tuberkulostatischen Effekt von Hydrazin-derivaten (14).
- 1948 McKenzie und Mitarbeiter:
Bestätigung der Untersuchungsergebnisse von Chorine (22).
- 1950 Grundberg, E. und Schnitzer, R.:
Erkennung der tuberkulostatischen Wirksamkeit von Isonicotinhydrazin (15).
- 1951 Offe, H.A. und Siefken, W.:
Darstellung einiger hundert Hydrazinderivate - in-vitro-Versuche und erfol-reiche Tierversuche mit INH (16).
- 1951 Fox, H.H.:
Hinweis, daß zwischen der chemischen Struktur der Hydrazinderivate und der antituberkulösen Wirkung ein hohes Maß an Spezifität besteht (17).

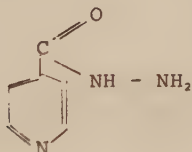
- 1951 Rahe und Severinghaus :
Arbeit an INH in den Laboratorien von Hoffmann-La-Roche in
Nutley USA.
- 1951 McDermott, W.:
Arbeit an INH in den Laboratorien von Squipp USA (18).
- 1951 Robitzek, E.M. und Selikoff, I.J.:
Klinische Erfahrungen mit INH in den USA (19).
- 1952 Klee, Ph.:
Erste klinische Ergebnisse mit INH in Deutschland (20).

3. Handelsnamen:

NEOTEBEN	Bayer,
RIMIFON	Hoffmann-La-Roche,
INH-BURGTHAL	Conzen,
ISOZID	Saarstickstoff-Fatol.
TEBESIUM	Hefa
TB - PHLOGIN	Heyl

3. Chemie

1. Formel:



2. Molekulargewicht:

Isonicotinsäurehydrazid:	137
Isonicotinyl-Glukuron- säurelacton (GLURONAZID):	295 (28)

3. Sonstiges:

- Der p_H einer 1 %igen Lösung von INH ist 5,5 bis 6,5.
- Das Präparat ist ein geruchloses, weiß kristallines Pulver, das in Wasser frei löslich ist.
- Jedwelche Veränderung am INH-Molekül führt zu einer Abnahme oder zu einem Verlust der Wirksamkeit (22).

C. In-vitro-Ergebnisse

- Auf gebräuchlichen Nährmedien beträgt die wachstumshemmende INH-Konzentration 0,02 - 0,05 gamma/cm³ (12, 23, 24, 25).
- In vitro ist kaum eine Hemmung zu beobachten auf folgende Bakterien-Stämme:

Staph. aureus haemolyticus,
Strept. haemolyticus,
Enterokokken,
Pneumokokken,
Salm. enteritidis Gärtner,
Salm. typhi murium,
Ps. pyocaneae,
Ps. pyocaneae,
Proteusbacillen,
B. anthracis,
Trichlophyton mentagrophytes (27).

D. Tiertexperimentelle Ergebnisse

- Sehr gute tuberkulostatische Wirkung bei infizierten Mäusen, Meerschweinchen und Rhesusaffen (29, 30, 31, 32).
- Verschiedene DL (Dosis letalis) bei den einzelnen Tieren (26):

Maus	186 mg/kg Körpergewicht
Meerschweinchen	195 mg/kg KG
Kaninchen	147 mg/kg KG
Katze	325 mg/kg KG

Der Tod tritt bei INH-intoxizierten Tieren unter tonisch-klonischen Krämpfen und schweren peripheren Lähmungen der hinteren Extremitäten, sowie Brechreiz, Speichelfluß und schließlich Atemlähmung ein.

E. Antibakterielles Spektrum

1. Mycobacterium tuberculosis Typus humanus	+ + + +
2. Mycobacterium tuberculosis Typus bovinus	+
3. Unspezifische Mykobakterien	(+)
	photochromogene Mykobakterien sind schwach sensibel, die übrigen unemp- findlich auf INH.

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

Erfolgt nach oraler Gabe innerhalb von 1 - 2 Stunden.

2. Serumkonzentrationen:

nach 200 mg INH oral:

nach 1 - 2 Stunden	2 - 3 mcg/ml
nach 6 Stunden	0,8 mcg/ml

nach 300 mg INH oral:

nach 1 - 2 Stunden	2,5 - 3,5 mcg/ml
nach 6 Stunden	0,6 - 1,2 mcg/ml

3. Verhalten im Organismus:

- Eiweißbindung im Blut:	20 - 30 %
- Halbwertszeit:	3 Stunden bei Langsaminaktivierern, 1 Stunde bei Schnellinaktivierern, (bes. Japaner/und Eskimos).

- Im Organismus teilweiser Umbau des INH zu:

Acetyl-INH,
Isonicotinsäure,
Isonicotinursäure,
Hydrazin- und Hydrazonderivaten
= inaktive Substanzen

Hydrazone

= aktive Substanzen

- Die Spaltung des INH-Moleküls besorgt im Körper die Acetyltransferase (6).
- Das aktive, wirksame INH beträgt 30 - 60 % des Gesamt-INH.
- p_H - Optimum: 5-8

4. Gewebediffusion:

Sehr gute Gewebsdiffusion.

Diffusionsgeschwindigkeit im gefäßlosen Gewebe:

5 cm	3 Wochen
1 cm	19 Stunden
0,5 cm	5 Stunden
0,05 cm	3 Minuten (33, 34, 35).

Erforderliche, zur Keimhemmung führende Kontaktzeit in Abhängigkeit zur INH-Konzentration:

16 h Kontakt für Konzentration von	0,5 $\mu\text{g/ml}$
8 h Kontakt für Konzentration von	1,0 $\mu\text{g/ml}$
4 h Kontakt für Konzentration von	2,0 $\mu\text{g/ml}$
2 h Kontakt für Konzentration von	8,0 $\mu\text{g/ml}$
0,5 h Kontakt für Konzentration von	16,0 $\mu\text{g/ml}$ (36).

5. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis bei Meningitis	50 - 80 % der Serumwer
Pleuraflüssigkeit	50 - 100 % der Serumwer
Peritonealflüssigkeit	50 - 100 % der Serumwer
Synovialflüssigkeit	50 - 100 % der Serumwer

6. Ausscheidung:

- Vorwiegend durch die Nieren (glomeruläre Filtration),
- in geringen Mengen mit den Fäzes.
- Harnkonzentration an aktivem INH: 20 - 80 µg/ml.

7. Schwangerschaft:

- Zu etwa 50 % geht INH in den fetalen Kreislauf über.
- Die allgemeine Erfahrung lehrt, daß sich Therapie und eine Schwangerschaft nicht gegenseitig beeinflussen. Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerz, Wallungen, Schwindel, Müdigkeit, Hauterscheinungen, sowie psychotischen Zustandsbildern oder epileptiformen Krämpfen bei der Mutter können gelegentlich zum Absetzen des Medikaments zwingen (20).

G. Wirkungsmechanismus

Zunächst ist der Einbau des INH in das Tuberkelbakterium von der Atmung der Tuberkelbakterien abhängig und damit wird der Einbau von INH auch vom Alter der Population abhängig. Zur Akkumulation des INH in das Tuberkelbakterium wird Cu benötigt. Bei diesen Prozessen bleibt der Einbau des INH weiterhin neben der Temperaturabhängigkeit auch von der angebotenen Konzentration abhängig, wobei sich etwa 25 µg/ml bei 37° C und 20 µg/ml bei 30° C als notwendig für die Akkumulation ergaben. Wie Y o u a t t und T h a m zeigen konnten, erfolgt der Einbau des INH in das Tuberkulosebakterium dabei in linearer Abhängigkeit von den ansteigenden extrazellulären Konzentrationen (37). Ferner erfolgt die Spaltung des INH durch Peroxydase in Isonicotinsäure und N₂. Die dabei polare Isonicotinsäure durchwandert die apolare Bakterienmembran in einer Richtung, so daß im Tuberkelbakterium eine irreversible Akkumulation dieser Substanz eintritt. Erst hohe Isonicotinsäurekonzentrationen führen dabei zum Einbau der Substanz in Diphosphonucleotide, die dann zu unwirksamen Coenzym-Analogen werden. Folglich kommt es zur Verminderung der intrazellulären Akkumu-

lation von aktivem Azetyl, RNS-Aufbau, Hemmung der Nukleinsäure-, Protein- und Dinucleotid-Synthese und Änderung des Glukosemetabolismus und somit zur Vitabilitätsschädigung mit Verlust der Katalaseaktivität und Tuberkulinbildungsfähigkeit (38). Schließlich kommt es zur Akzeleration der intrazellulären Atmung infolge des Ausfalles der Transhydrogenase und des Diaphorasecytochromsystems und somit der gesamten Endoxydation (39, 40).

Erforderliche, zur Keimhemmung führende Kontaktzeit in Abhängigkeit zur INH-Konzentration:

16 Stunden Kontakt für Konzentration von	0,5 µg/ml
8 Stunden Kontakt für Konzentration von	1,0 µg/ml
4 Stunden Kontakt für Konzentration von	2,0 µg/ml
2 Stunden Kontakt für Konzentration von	4,0 µg/ml
1 Stunde Kontakt für Konzentration von	8,0 µg/ml
1/2 Stunde Kontakt für Konzentration von	16,0 µg/ml (36)

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

- Unzureichend ist eine Monotherapie mit INH bei klinisch manifeste Tuberkulose.
- Einzig bei der Chemoprophylaxe ist eine INH-Monotherapie angezeigt.
- Bei INH Monotherapie tritt meist 3 - 4 Wochen Resistenz ein (7, 9)

b) Kombinationstherapie:

- Durch die Kombination mit PAS kann eine Resistenz weitgehend hinausgezögert werden (kompetitive Hemmung am Orte der Acetylierung)
- Übliche Standardtherapien:
früher: INH + PAS + SM;
heute: INH + EMB + RMP.

c) Kombinationsmöglichkeit:

- mit allen anderen Tuberkulostatika, besonders mit EMB, PAS, SM, AMP, CM.

2. Dosierung:

- a) Bei oraler Gabe: 5 - 10 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen,
8 - 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern (9).
- b) Bei intravenöser Gabe: langsame Injektion der 2 - 5 %igen Lösung; Einzeldosis nicht über 200 mg, am besten als Dauertropfinfusion.
- c) Bei intralumbaler Gabe 20 - 40 mg täglich bei Erwachsenen, (selten erforderlich): 5 - 10 - 30 mg täglich bei Kindern (etwa 1 mg/kg KG.).

d) Bei lokaler Instillation:

intrapleural	300 mg alle 2 - 4 Tage,
intraartikulär	50 - 100 mg,
intravesikulär	50 - 100 mg.

Die Menge des instillierten INH ist bei der Berechnung der Gesamtdosis zu berücksichtigen.

- e) Inhalationsbehandlung: 2 ml der 5 %igen Lösung (= 100 mg) mehrmals täglich.

Tabletten zu 0,05 g, 0,1 g, 0,2 g.

Ampullen mit 0,25 g, 0,5 g.

4. Dauer der Behandlung:

Bei Erwachsenen: INH kann als Basismedikament während der gesamten Therapie gegeben werden (Resistenzkontrollen vorausgesetzt) d. h. 6 - 9 - 12 - 24 Monate.

Bei Kindern:

Etwa 12 Monate, eventuell auch länger
(9).

5. Applikation:

In der Regel orale Applikation, i. v. Gabe selten erforderlich.

6. Kontraindikationen:

Schwere Niereninsuffizienz.

Vorsichtige Dosierung bei Alkoholikern,

... bei Epileptikern,

... bei Diabetikern.

7. Notwendige Kontrollen:

Untersuchung des peripheren Nervensystems,

Blutbild,

Harn-Kontrolle,

Leberfunktion (regelmäßige Bestimmung der Transaminasen).

I. Resistenz

- Rasche Resistenzentwicklung bei Monotherapie.
- Keine Kreuzresistenz mit anderen Tuberkulostatika.

K. Indikation

- Wichtigstes Medikament bei der Kombinationsbehandlung der Tuberkulose.
- Präventivbehandlung gefährdeter Personen bei festgestellter Tuberkulinkonversion,
- Chemoprophylaxe bei Exponierten (besonders Säuglingen).

1. Nebenwirkungen

1. Zentralnervöse Störungen und periphere Neuritiden:

<u>Häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- Neuritis (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11)	- Muskelzittern
	- Polyneuritis *)	- toxische Enzephalopathien
	- Schwindel (5)	- Psychosen (4, 5)
	- Kopfschmerzen (5, 10)	- epileptiforme Krämpfe (bes. bei Epileptik)
	- Benommenheit (5)	- Auslösen eines schizophrenen Schubs (1)
	- Unruhe (5, 11)	
	- psychische Störungen (9, 11)	
	- Par- oder Hyperästhesien besonders an Hand- und Fußsohlen (1, 9)	
	- Störungen der Tiefensensibilität (1)	
	- Müdigkeit (5)	

2. Allergische Reaktionen:

<u>Häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	diffuses juckendes Erythem (6)	- Asthma (4)
	- Eosinophilie (4)	- Urtikaria (6)
	- Arthralgien (4)	- Quinke Ödem (6)
	- Myalgien (4)	- INH-Idiosynkrasie **)
	- Ekzem (6)	- Lupus-erythematoses S. (7)
		- Auftreten von antinukleären Antikörpern (7, 40, 42)

*) Die bei INH-Behandlung beobachteten Polyneuritiden lassen sich auf einen Pyridoxinmangel und auf eine Störung des Tryptophanabbaus zurückführen. Die Elimination von Pyridoxin im Urin ist gesteigert.

**) ähnlich wie bei Hydralazin

3. Leberbelastung:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- Leberfunktionsstörungen (9, 2, 4, 6, 10)	- Leberschäden (5) - allerg. Hepatitis (7, 4, 42, 40)

4. Blutbildungsstörungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- Leukozytopenie (6) - Anämie (leichte Formen) (4, 6) - Thrombozytopenie (4, 6) - Verlängerung der Prothrombinzeit (4, 6)	- Agranulozytose (6)

5. Gastrointestinale Störungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- trockenes Gefühl im Mund (9) - Durchfälle (9)	- Durchfälle mit Blut vermischt (9) - spastische Obstipationen (9)

6. Blutungsbereitschaft

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
		- Microhämaturie - herabgesetzte Kapillarresistenz (4)

7. Wirkungen auf das Endokrinum:

(Ursache nicht ganz geklärt)

Oft wird in der Literatur ein unter der INH-Therapie auftretendes

Cushing-ähnliches Syndrom beschrieben:

Vollmondgesicht,
Rumpffettsucht,
Striae,

aber ohne Blutdrucksteigerung
und ohne Knochenveränderungen (4).

8. Sonstiges:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- Alkoholintoleranz (bes. bei Alkoholikern) (2, 5)	- orthostatischer Kollaps (2, 4) - Haarausfall (9)	- Pellagrasymptome - Akne

Die immer wieder aufgrund von Tierversuchen an Mäusen und Hühnern behauptete kanzerogene Eigenschaft des Isoniazid kann durch eine kürzlich veröffentlichte Studie des US Public Health Service als widerlegt gelten (1).

Bei Isoniazid-Langsamaktivierern, die mit Diphenylhydantoin behandelt werden, kann die Gabe von Isoniazid zur Diphenylhydantoin-Intoxikation führen (7, 40, 42).

Nach den neuesten experimentellen Untersuchungen hat Isoniazid in bestimmter Versuchsanordnung eine mutagene Potenz, für die Chemotherapie kann dieser Befund unberücksichtigt bleiben (7, 43).

M. Bedeutung des Medikamentes in der Tuberkulosebehandlung

Bestes Tuberkulostatikum: Bakterizide Wirkung, starke Aktivität, gute Verträglichkeit. Wegen der Tendenz zu rascher Resistenzbildung nur in Kombination mit anderen Tuberkulostatika anzuwenden.

Es übertrifft in seiner Wirkung alle anderen Tuberkulostatika. Es wird bei allen tuberkulösen Erkrankungen als erstes Therapeutikum während der gesamten Behandlung kontinuierlich gegeben. Wirksam gegen

Mycobacterium tuberculosis Typus humanus, etwas schwächer gegen Typus bovinus (und gegen *Mycobacterium avium*), weiter ist es gegen intra- und extrazelluläre Tuberkelbakterien gleich wirksam.

Literatur

- (1) Unholz, K.:
Moderne Chemotherapie der Tuberkulose. Münch. Med. Wschr. Nr. 100 3 - 1011 (1970).
- (2) Mordasini, E.R.:
Tuberkulosetherapie heute. Schweiz. Med. Wschr. 102, 940 - 949 (1972).
- (3) Blaha, H., Müller, W., Göttinger, H.:
Einige Bemerkungen zur ambulanten Chemotherapie der Tuberkulose. Der Landarzt 3, 105 - 113, (1968).
- (4) Düggele und Trendelenburg, F.:
Die Lungentuberkulose des Erwachsenen. Klinik der Gegenwart Bd. VI, Ergänzung Juli 1965.
- (5) Ludes, H.:
Pharmakotherapie der Lungentuberkulose. Dtsch. Med. Wschr. 97, 289 - 291 (1972).
- (6) Favez, G. und Wiser, H.:
Nebenwirkungen der Tuberkulostatika. Münch. med. Wschr. 115, 1685 - 1690 (1973).
- (7) Radenbach, K.L.:
Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie. Internist 14, 100 - 110 (1973).
- (8) Bartmann, K.:
Chemotherapie der Tuberkulose. Therapiewoche 9, 457 - 458 (1969).
- (9) Schmid, P. Ch.:
Die Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter. Pädiat. Prax. 10, No. 3, 451 - 456 (1971).

- (10) Bethge, H.:
Fortschritte und Grundsätze der tuberkulostatischen Behandlung. Internist 12, No. 8, 328 - 31 (1971).
- (11) Ludes, H.:
Über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Tuberkulostatika. 10, 419 (1966).
- (12) Haizmann, R.:
Bisherige Erfahrungen mit Isonicotinsäurehydrazid bei der Behandlung der Tuberkulose. Zbl. f. d. ges. Tub. Forsch. 64, Bd. Heft 3/4, 105 - 141 (19).
- (13) Meyer, H. und Mally, J.: Monatshefte 33; 400 (1912).
- (14) Benisch, R., Mietzsch, F., Schmidt, H. und Domagk, G.: Naturwissenschaft 33; 315 /1946).
- (15) Grunberg, E. und Schnitzer, R.J.: Quart. Bull. Sey View Hosp. 13, 3 (1952).
- (16) Offe, H.A., Siefken, W. und Domagk, G.: Naturwissenschaft Nr. 5 (1952).
- (17) Fox, H.H.: 12th Int. Congr. of Pure a. Appl. Chem. Sept. (1951).
- (18) Mc Dermott, W.: Isonicotinic acid derivatives in tuberculosis treatment. History of the development of the drugs. Transact. Nat. Tbc. Assoc. IV, 48, 420 (1952).
- (19) Robitzek, E.H. und Selikoff, I.J.:
Hydrazine derivatives of Isonicotinic acid (Rimifon, Marsilid) in the treatment of progressive caseous-pneumonic tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 65, 402 (1952).
- (20) Klee, Ph.:
Die Behandlung der Tuberkulose mit Neoteben (Isonicotinsäurehydrazid). Dtsch. med. Wschr. 18, 573 - 581 (1952).
- (21) Rennau, H.: Fortschr. Med. 10, 394 (1965).
- (22) Goodman, und Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Mc Millan Company, London 1970.

- (23) Mackaness, G.B. und Smith, N.: Amer. Rev. Tbc. 66, 125 (1952)
- (24) Cattano, G. und Morellini, M.: Min. Med. XLII Nr. 42 (1952).
- (25) Cattano, G. und Morellini, M.: Lotta Tuberc. 22, 145 (1952).
- (26) Freerksen, E.: 61. Sitzg. Med. Ges. Kiel. Klin. Wschr. 3, 975 (1952).
- (27) Fust, B., Studer, A. und Böhni, B.: Schweiz. Z. Tbk. 9, 226 (1952).
- (28) Renovanz, H.D.:
Erfahrungen mit neuen Tuberkulostatika-Kombinationen und Tuberkulostatika zweiten Ranges. Berl. Med. 12, 40 - 44, (1961).
- (29) Zieper, I. und Lewis, R.A.: Quart. Bull. Sea View Hosp. 13, 12 (1952).
- (30) Masera, M.: Atti lomb. Sci. mrf. r biol. 7, 92 (1952).
- (31) Bernstein, J. und Mitarbeiter: Amer. Rev. Tbc. 65, 357 (1952).
- (32) Studer, A. und Fust, B.: Schweiz. med. Wschr. 82, 1152 (1952).
- (33) Schwabe, H.K.:
Aktuelle Probleme maximaler INH-Chemotherapie der Tuberkulose. Med. Monatszshr. 9, 397 - 404 (1973).
- (34) Bartmann, K. und Freise, G.:
Mikrobiologisch bestimmte INH-Konzentrationen im Gewebe von Tier und Mensch. Beitr. Klin. Tuberc. 127, 546 - 560 (1963).
- (35) Bartmann, K.:
Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie. Internist 14, 111 - 117 (1973).
- (36) Seri, J.:
Resensibilisierungsgrenze der isoniazidresistenten Populationen von Tuberkelbakterien. Prax. Pneumol. 23, 236 (1969).
- (37) Youatt, J. und Tham, S.H.:
Radioactive Content of Mycobacterium tuberculosis after exposure to C₁₄-isoniazid. Amer. Rev. resp. Dis. 100, 77 - 78 (1969).

- (38) Takashina, J.:
Studies on action mechanism of antituberculous drugs. Contribution to problems of INH-resistant tubercle bacilli. Jap. J. Tbc. 4, 133 - 144 (1956).
- (39) Krüger-Thiemer, E.:
Isonicotinsäurehypothese der antituberkulösen Isoniacidwirkung. Naturwissenschaften 44, 425 (1957).
- (40) Vivien, J.N., Thibier, R., Lepeuple, A.:
Recent Studies on Isoniazid. Adv. Tuberc. Res. (Basel) 18, 148 - 230 (1972).
- (41) Ad hoc Committee on Isoniazid and Liver Disease, Center for Disease Control, Dept. of Health, Education and Welfare:
Amer. Rev. Resp. Dis. 104, 454 (1971).
- (42) Goldman, A.L., Braman, S.S.: Chest 62, 71 (1972).
- (43) Röhrborn, G., Propping, P., Buselmaier, W.: Mutation Res. 16, 189 (1972).

ETHAMBUTOL

A. Allgemeines

1. Abkürzung: EMB

2. Geschichte:

1961 W i l k i n s o n und Mitarbeiter Synthese des 2,2'-(Aethylen-diimino)-di-1-butanol-dihydrochlorids (1, 2, 3).

1961 S h e p h e r d und Mitarbeiter isolieren Ethambutol in der gleichen Zeit.

1961 T h o m a s und Mitarbeiter isolieren ebenfalls Ethambutol.

Im Verlauf systematischer Untersuchungen der Äthylendiamine konnte in den LEDERLE Laboratorien erstmals eine Wirkung dieser Verbindung auf das Mycobacterium tuberculosis festgestellt werden.

3. Handelsnamen:

NYAMBUTOL

Lederle

EMB

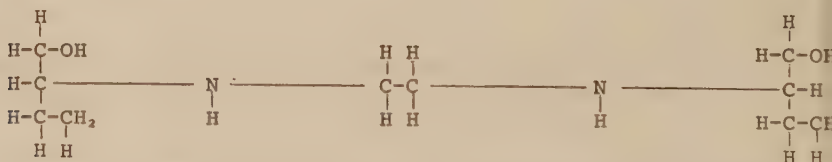
Fatol

SYNTOMEN

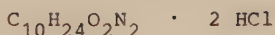
Präparatname in der DDR

B. Chemie

1. Formel: Strukturformel



b) Summenformel:



2. Molekulargewicht:

277,5

3. Sonstiges:

- Myambutol ist ein weißes, geruchloses, bitter schmeckendes, kristallines Pulver. Es ist leicht in Wasser löslich und in Propylen-glykol. Es ist schwer löslich in Dimethylazetamid, und es ist sehr schwer löslich in Azeton und Chloroform.
Prüfungen der Thermostabilität von Pulver und Lösung ergaben bei Aufbewahrung unter verschiedenen Temperaturen für unterschiedliche Zeiten keinen Wirkungsverlust.
- Nach fünf Jahren Aufbewahrungszeit bei Zimmertemperatur konnte keine Veränderung festgestellt werden.
- Auch höhere Temperaturen, wie 42° C, 56° C, 70° C, 110° C, ließen bei der Pulverform keinen Wirkungsverlust erkennen.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Erst in-vitro-Untersuchungen mit Myambutol ergaben eine komplette Hemmung des Wachstums von Mycobacterium tuberculosis, einschließlich INH- und Streptomycin-resistenter Stämme.
- Auf gebräuchlichen Medien (z. B. Dubos-Medium) beträgt die wachstums hemmende Ethambutol-Konzentration für das Mycobacterium tuberculosis Typus humanus und Typus bovinus:

0,5 bis 2,0 µg/ml.

Die meisten Kulturen werden bei einer Konzentration von
1,0 µg/ml gehemmt.

- In-vitro ist Myambutol nicht nur gegen *Mycobacterium tuberculosis* Typus humanus und Typus bovinus wirksam, sondern auch gegen schnell wachsende Arten wie:

Mycobacterium smegmatis,
Mycobacterium phlei,
Mycobacterium thamnophaeos,
Mycobacterium fortuitum.

Aber auch gegen sogenannte atypische Mykobakterien wie:

Mycobacterium kansasii,
Mycobacterium aquae,
 photochromogene und skotochromogene Mykobakterien und gegen
Mycobacterium avium.

- Bei in-vitro Untersuchungen stellte sich heraus, daß Ethambutol, abgesehen von einigen *Nocardia*-Stämmen (enge Verwandtschaft zwischen den Gattungen *Mycobacterium* und *Nocardia*) nur auf Mykobakterien anspricht.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

- Durch Studien an Ratten, Mäusen, Hunden und Affen konnte eine geringe Toxizität von Ethambutol festgestellt werden.
- Die Dosis Letalis DL beträgt bei der Maus bei oraler Gabe: 8900 mg/kg Körpergewicht.
- Tägliche Dosen von 400 mg/kg Körpergewicht werden von Hunden über ein Jahr lang gut vertragen.
- Eine teratogene Wirkung von Myambutol konnte nicht nachgewiesen werden.

E. Antibakterielles Spektrum

- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Typus humanus	+ + + +
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Typus bovinus	+ + + +
<i>Mycobacterium avium</i>	+ + +
Atypische Mykobakterienarten	+ + bis + + +

- Ansonsten keine Wirkung auf sämtliche Mikroorganismen (außer einigen Nocardiaarten).

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- Nach oraler Gabe zu 70 - 80 %.
- Maximaler Blutspiegel nach 2 Stunden.

2. Serumkonzentration:

nach 25 mg/kg p.o. von Ethambutol:

nach 2 Stunden	4,4 µg/ml,
nach 8 Stunden	2,3 µg/ml.

3. Verhalten im Organismus:

Versuche am Menschen mit markiertem Ethambutol zeigten, daß dieses Präparat rasch im Gastrointestinaltrakt resorbiert wird.

Untersuchungen der Erythrozyten ergaben, daß das markierte Ethambutol rasch in diese Zellen eindringt. Bereits eine Stunde nach der oralen Gabe von 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht betrug die Konzentration in den Erythrozyten das Zweifache der Plasmakonzentration.

Nach 8 Stunden war die Ethambutol-Konzentration in den Erythrozyten und im Serum gleich. Nach 24 Stunden lassen sich im Plasma nur noch Spuren von markiertem Ethambutol nachweisen, während in den Erythrozyten noch Konzentrationen bestehen, die 5 µg/ml betragen.

4. Ausscheidung:

Bei oraler Gabe:

In den ersten 24 Stunden werden	54 - 61 % im Urin ausgeschieden.
nach 144 Stunden werden	67 - 74 % im Urin ausgeschieden.
Im Verlauf von 48 Stunden werden	12 - 19 % i. d. Fäzes ausgeschieden.

Eine Überprüfung der Gesamtausscheidung ergab:

Nach 96 - 144 Stunden werden insgesamt 79 - 94 % ausgeschieden.

Bei intravenöser Gabe:

In den ersten 24 Stunden werden	73 % im Urin ausgeschieden.
In den ersten 48 Stunden werden	8 % in den Faeces ausgeschieden.

- Die Ausscheidung über die Niere erfolgt meist in unveränderter Form, 7 - 15 % als unwirksame Metaboliten:

Dialdehyd,

Dicarbonsäure,

45 - 65 % als unverändertes Ethambutol.

5. Liquorgängigkeit:

- Kein Übertritt in den Liquor bei intakten Meningen.
- Bei tuberkulöser Meningitis meist:
25 - 60 % der Serumkonzentration.

6. Schwangerschaft:

Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen (6, 7, 8, 9) über Myambutol während der Schwangerschaft fallen eindeutig zugunsten von Ethambutol aus. Es konnte kein schädigender Einfluß dieses Medikaments auf den Fötus beobachtet werden. Weder teratogene, noch ototoxische Schäden.

7. p_H Optimum der Ethambutol-Wirksamkeit:

ist möglicherweise ähnlich wie von INH. Sichere Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

G. Wirkungsmechanismus

Das Ethambutol dringt durch Diffusion in die Mykobakterien ein und wird von den Zellen gebunden. Eine Wirkung auf nicht proliferierende Zellen besteht nicht. Das Ethambutol hemmt die Zellteilung, aber erst nach einem Intervall, in dem noch Teilungen ablaufen können. Spermidin und Magnesiumionen können den Hemmeffekt von Myambutol in-vitro aufheben. Die durch Ethambutol in ihrem Wachstum gehemmten Zellen weisen ein Defizit an RNS auf. Die in Anwesenheit von Myambutol synthetisierte RNS ist stabil und wird schnell abgebaut (10, 11). Durch die Einwirkung von Ethambutol auf die RNS-Synthese sistiert die Zellteilung und die Zelle verliert ihre Lebensfähigkeit.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Da die Resistenzentwicklung bei Ethambutol sicher geringer ist als bei INH, kann Ethambutol in ähnlicher Weise wie Isoniazid zur Chemoprophylaxe in Monotherapie verwandt werden. Bei klinisch manifester Tuberkulose ist es aber ebenso falsch wie bei INH, mit Ethambutol allein zu behandeln.

b) Kombinationstherapie:

Da verschiedene Autoren bei größeren Kontrollversuchen feststellten, daß sich bei Monotherapie mit Ethambutol doch auch resistente Stämme entwickeln, was bei Patienten mit Kombinationstherapie kaum beobachtet wurde, sollte man auch bei der Anwendung von Ethambutol nur die

Kombinationstherapie anwenden (12, 13).

Kombiniert kann das Präparat grundsätzlich mit allen anderen Tuberkulostatika werden, da Ethambutol keinerlei Kreuzresistenz aufweist.

Die Standardtherapie: INH + EMB + RMP.

2. Dosierung:

a) bei oraler Gabe:

20 - 25 mg/kg Körpergewicht;

b) andere Gaben nicht üblich.

3. Handelsformen:

Tabletten zu 0,1 g, 0,4 g (Lederle)

Tabletten zu 0,25 g, 0,50 g (Saarstickstoff-Fatol).

4. Dauer der Behandlung:

3 - 4 Monate, kann jedoch bis zu 12 Monaten gegeben werden (dabei unbedingt augenärztliche Untersuchungen).

5. Applikation:

Nur orale Gabe.

6. Kontraindikationen:

Optikusatrophie,

früher überstandene Neuritis nervi optici,

reduzierte Dosierung bei Niereninsuffizienz.

Allergie gegen Ethambutol,

eigentlich auch das Kleinkindesalter, da keine Sehkontrollen möglich.

7. Notwendige Kontrollen:

Kontrolluntersuchungen:

a) der Augen:

vor der Behandlung:

- Prüfen des Visus,
- des Farbsehens,
- des Gesichtsfeldes,
- des Augenhintergrundes.

Während der Behandlung:

- Alle 4 Wochen Kontrollen durch den behandelnden Arzt.

Jedes Auge für sich prüfen:

- Visus mit Handtafeln nach Snellen,
- Farbsehen mit Farbtafeln nach Velhagen,
- peripheres Gesichtsfeld durch konzentrisches Heranführen eines hellen Gegenstandes (Wattebausch) oder mit Handperimeter.

b) Sonstige Kontrollen:

Alle 3 Monate Blutbild;

alle 3 Monate Harnstatus.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

selten

b) Sekundärresistenz:

Beim Menschen unter Monotherapie oft schon nach 3 Monaten bei
25 - 30 %.

c) Kreuzresistenz:

keine

K. Indikation

- Kombinationsbehandlung der Lungentuberkulose,
- auch bei therapieresistenten Erkrankungen,
- bei Infektionen durch atypische Mykobakterien.

L. Nebenwirkungen

häufig

Retrobulbäre Neuritis
optici (bis zu 6 % der
Fälle bei Tagesdosen
von 25 mg/kg KG)

Formen:

1. Schädigung der axialen
Fasern des N. opticus
ergibt:

Störung des Rot-Grün-
Sehens + Visusver-
schlechterung

2. Schädigung der peri-
axialen Fasern des
N. opticus ergibt:

Einschränkung des Ge-
sichtsfeldes

Diese Störungen sind meist
reversibel.

Es wurden jedoch auch irre-
versible Störungen be-
schrieben (14).

manchmal

Hyperuricämie (15)

wenige Einzelfälle

Gastrointestinale Be-
schwerden,

Allergien

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Wichtigstes Kombinationstuberkulostatikum, das sehr gut wirksam ist.

Literatur

- (1) Wilkinson, R.G., Cantrall, M.B., Shepherd, R.G.:
Antituberculous diamines. Structure-activity relationship among
analogs of (+)-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol. 140th Meet-
ing Amer. Chem. Soc. Chicago, III, Abstr. p. 11-0 (1961).
- (2) Wilkinson, R.G., Shepherd, R.G., Thomas, J.P., Baughn, C.O.:
Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous
agent. J. Amer. Chem. Soc. 83, 2212 (1961).
- (3) Wilkinson, R.G., Cantral, M.B., Shepherd, R.G.:
Antituberculous Agents. III. (+)-2,2'-(Ethylenediimino)-di-1-
butanol and some analogs. J. Med. Pharm. Chem. 5, 835 (1962).
- (4) Place, V.A., Pyle, M.M., de la Hueraga, J.: Amer. Rev. Resp. Dis.
99, 783 (1969).
- (5) Bobrowitz, I.D.: Chest 61, 629 (1972).
- (6) Johnston, R.F., Harris, H.W., Knight, R.A., Dufour, A., Waller,
jr. J.B.:
Multiple retreatment drug regimens for pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 831 (1966).
- (7) Bobrowitz, I.D.:
Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 135, 796 (1966).
- (8) Bobrowitz, I.D., Robins, D.E.:
Ethambutol-INH versus INH-PAS in original treatment of pulmonary
tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 94, 428 (1967).
- (9) Place, V.A.:
Ethambutol administration during pregnancy - A case report. J.
New Drugs 4, 206 (1964).
- (10) Forbes, M., Kuck, N.A., Peets, E.A.:
Effekt of Ethambutol on nucleic-acid synthesis in myobacteria.
Bacteriol. Proc. 99 (1964).

- (11) Forbes, M., Kuck, N.A., Peets, E.A.:
Effekts of Ethambutol on nucleic-acid metabolism in mycobacterium smegmatis and its reversal by polyamines and divalent cations. J. Bacteriol. 89, 1299 (1965).
- (12) Place, V.A., Thomas, J.P.:
Clinical pharmacology of ethambutol. Amer. Rev. Resp. Dis. 87, 901 (1963).
- (13) Oka, S., Konno, K., Kudo, S., Munakata, K., Yamaguchi, S., Oizumi, K.:
Clinical Studies on Ethambutol. Amer. Rev. Resp. Dis. 91, 762 (1965).
- (14) Reimers, D.: Prax. Pneumol. 26, 445 (1972).
- (15) Postlethwaite, A.E., Keley, W.N.: Arthr. and Rheum. 15, 403 (1972).

RIFAMPICIN

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

RMP

Rifamycin AMP

2. Geschichte:

1957 M a g g i, N., P a s q u a l u c c i, C.R., B a l l o t -
t a, R., S e n s i, P. und G r e c o:

Isolierung der Grundsubstanz der Rifamycine aus Fermentations-
produkten von *Streptomyces mediterranei* nova species (1).

1965 Halbsynthese von Rifampicin in den Lepetit Laboratorien Mailand.

1965 Erste Beschreibungen der antibakteriellen Eigenschaften von Rifampicin von M a g g i, S e n s i und F u r e s z (2, 3, 4, 5).

Durch die Zusammenarbeit mit CIBA, Basel, wurden dann die heute in der Klinik angewendeten halbsynthetischen Antibiotika entwickelt.

3. Handelsnamen:

RIMACTAN

Ciba

RIFA 300/150

Grünenthal

RIFOLDINE

Lepetit

Über die Rifamycine:

Das Rifamycin SV:

- Summenformel: $C_{37}H_{47}NO_{12}$
- Molekulargewicht: 700
- monobasische, aus zwei Anteilen bestehende Säure, von denen ein Teil eine aromatische, bisher in der Natur unbekannte Struktur aufweist und der andere Teil eine aliphatische Verbindung darstellt, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den antibiotika der Erythromyningruppe besitzt (6, 7).
- Es wird in der Klinik parenteral in Form des Natriumsalzes (RIFOCIN^R) angewandt.

Das Rifamycin B:

- im Handel als RIFAMID^R
- Dieses Präparat ist gegen grampositive Keime wirksamer als Rifamycin SV.

Das Rifamycin AMP:

- Dieses Präparat ist das oral vollwirksame 3-(4-Methyl-piperazinyl-iminomethyl)-Derivat des Rifamycin SV.
- Summenformel: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$
- Molekulargewicht: 823
- Im Handel als RIFAMPICIN^R, RIMACTAN^R, RIFOLDIN^R.
- Insgesamt höchste antibakterielle Wirksamkeit aller Rifamycine.
- Orangerote kristalline Substanz, ca. 0,3 % in Wasser löslich, gut löslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Auf gebräuchlichen Nährmedien beträgt die wachstumshemmende Rifampicin-Konzentration für das Mycobacterium tuberculosis Typus humanus und Typus bovinus durchschnittlich 0,02 - 0,05 gamma/ml

(8). Diese Werte beziehen sich auf proliferierende Keime. Für ruhende Keime betrug die Hemmkonzentration ca. 10mal mehr. Einschränkung muß man sagen, daß diese Versuche sehr stark vom pH des Nährmilieus abhängig waren.

- Die übrigen Mykobakterien sind gegenüber Rifamycin SV wesentlich resistenter (9).
- Von Rifampicin - Rifamycin AMP - jedoch werden die übrigen Mykobakterien schon bei 0,02 gamma/ml gehemmt.
- Beobachtungen am Mycobacterium tuberculosis nach Einwirkung von Rifampicin:
 1. Reduktion der Färbbarkeit
 2. abnorme Länge und Form
 3. Zunahme der elektronenoptischen Dichte
 4. Lyse der Bakterienzelle
 5. Zerbröckelung der Zellwand
 6. Austritt in das Protoplasma
 7. Alterationen anders geartet als unter der Einwirkung von INH oder Aethionamid (9).

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

- Die antibakterielle Wirksamkeit in-vivo ist je nach Versuchstier verschieden.
- Rasche Bindung an Plasma-Proteine.
- Schnelle Ausscheidung.
- Insgesamt ist die Wirksamkeit in-vivo geringer als nach den Ergebnissen in-vitro zu erwarten wäre (9, 10, 8).
- Rifampicin ist für Maus, Ratte und Kaninchen wenig toxisch.
Dosis letalis LD₅₀ bei oraler Gabe:

Maus	858 mg/kg Körpergewicht
Ratte	1668 mg/kg KG
Kaninchen	1500 mg/kg KG

Bei ausführlichen toxikologischen Untersuchungen mit Rifampicin durch chronische Anwendung hoher Dosen an verschiedenen Tierarten fand man, daß zwischen den einzelnen Tierspecies Unterschied-

de bestehen. Sie ließen sich im wesentlichen auf die unterschiedliche Kapazität der Leber, das Präparat in der Galle auszuschcheiden, zurückführen (10).

E. Antibakterielles Spektrum (in-vitro-Ergebnisse) (11, 12, 1)

Staph. aureus	+ + + + +
Strept. pyogenes	+ + + +
Diplococcus pneumoniae	+ + + +
Proteus vulgaris	+ +
Escherichia coli	+
Salmonella typhimurium	+
Klebsiella pneumoniae	+
Pseudomonas aerobis	+
Haemophilus pertussis	+
Haemophilus influenzae	+
Neisseria gonorrhoeae	+ + + +
Übrige Neisserien	+ +
Chlamydien der Trachom-Gruppe	+ + +
Chlamydien der Psittakose-Gruppe	+
Mycobacterium tuberculosis Typus humanus	+ + + +
Mycobacterium tuberculosis Typus bovinus	+ + bis + + +
Mycobacterium avium	+

- Hohe Konzentrationen hemmen Vaccinia, Pocken-, Adeno- und andere Viren.

- Mycobacterium leprae ist auch sensibel.

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- Nach oraler Gabe gut bei Rifampicin, Rifamycin AMP.
- Nach oraler Gabe mäßig bei Rifamid, Rifamycin SV.

2. Serumkonzentrationen:

Vergleich zwischen Rifamycin AMP und Rifamycin SV:

250 mg oral Rifamycin AMP:	250 mg Rifamycin SV oral:
nach 2 Stunden 3,5 mcg/ml	ungenügender Blutspiegel!
nach 8 Stunden 1,5 mcg/ml	

500 mg oral Rifamycin AMP:	500 mg Rifamycin SV oral:
nach 2 Stunden 7 - 8 mcg/ml	ungenügender Blutspiegel!
nach 8 Stunden 5 - 6 mcg/ml	

450 mg oral Rifamycin AMP:
nach 16 Stunden 1 mcg/ml

Mit Einzeldosen von 3mal
150 mg Rifampicin in sechsstün-
digen Intervallen fällt der Blut-
spiegel nie unter 1 mcg/ml.

250 mg i.m. Rifamycin SV:
nach 1 Stunde 1,8 mcg/ml
nach 8 Stunden 0,1 mcg/ml
nach 24 Stunden nur noch
 Spuren
 nachweis-
 bar

500 mg i.m. Rifamycin SV:
nach 1 Stunde 4,0 mcg/ml
nach 8 Stunden 0,3 mcg/ml
nach 24 Stunden nur noch
 Spuren
 nachweis-
 bar

- Der Blutspiegel ist bei Hepatopathien höher und länger andauernd wegen Störung der bilären Ausscheidung (6, 7).

3. Verhalten im Organismus:

- Plasmaeiweißbindung 75 - 80 %.
- Halbwertszeit normalerweise 2 - 3 Stunden. Bei gestörter Leberfunktion erheblich verlängert. Bei Niereninsuffizienz im Normbereich.
- Keine Kumulation.

- Rotfärbung von Speichel, Sputum, Tränenflüssigkeit und Harn.
- Hauptmetabolit beim Menschen ist 25-O-Desacetyl-Rifampicin, das gegen Mykobakterien fast gleich wirksam ist.
- Rifampicin unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf, Desacetyl-Rifampicin beim Menschen nicht.
- Rifampicin ist nicht dialysierbar.
- Rifampicin scheint eine Induktion Arzneimittel-abbauender Enzyme in den Lebermikrosomen hervorzurufen und so auch den eigenen Abbau zu beschleunigen. Zum Teil dürfte darauf der Rückgang der Serumkonzentrationen auf etwa die Hälfte nach wiederholten Gaben beruhen.

4. Gewebediffusion:

- Gute und rasche Diffusion der Rifamycine in die meisten Organe, besonders beim Rifampicin (11, 13).
- Zunächst erfolgt eine Anreicherung in Lebergewebe und Galle, wo das 160- bis 2000fache der Blutkonzentration auftritt (13, 14).
- Zwei bis fünf Stunden nach Verabreichung sind praktisch alle Organe durchdrungen.
- Gute Diffusion in:
Lungen, Nieren, Nebennieren, Leber.

5. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis	ausreichend 10 - 20 % der Serumwerte
Muttermilch	ausreichend 10 - 20 % der Serumwerte
Galle	50 % der Serumwerte
Pleuraerguß	schlechte Diffusion
Ascites	schlechte Diffusion

6. Ausscheidung:

- Rasch beim Rifamycin SV.
- Langsamer beim Rifampicin.
- Die mittlere Verweildauer im Organismus ist beim Rifamycin SC etwa 1,5, beim Rifampicin zwei bis vier Stunden (9, 13, 15).
- Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend durch die Galle und nur zu einem geringen Teil (1 - 12 %) glomerulär durch die Nieren (9, 13, 7).
- Kein Kumulationseffekt.
- Der Urinspiegel ist durchschnittlich sechsmal höher als die gleichzeitige Serumkonzentration und kann bei Leberinsuffizienz stark ansteigen (16, 9, 7).
- Im Harn wird ca. 30 - 50 % in unveränderter Form ausgeschieden.
- Da die Ausscheidung über die Leber erfolgt (in kleineren Dosen), kann dabei die Ausscheidung anderer Substanzen wie Bilirubin oder Bromsulfoalein zurückgedrängt werden

7. p_H -Optimum der Rifampicin-Wirksamkeit:

5,5 - 8

8. Schwangerschaft:

- Im Fetalblut herrscht etwa eine 30 %ige Serumkonzentration im Vergleich zum Konzentrationsspiegel der Mutter an Rifampicin. Ähnliche Konzentrationen in der Amnionflüssigkeit (9, 13).
- Teratogene bzw. embryotoxische Effekte bei Mäusen und Ratten nach hohen Dosen Rifampicin. Beim Menschen bisher keine teratogenen Schäden bekannt.
- Insgesamt kann man sagen, daß eine bestehende Gravidität bis zum Abschluß des I. Trimenons eine absolute Kontraindikation für Rifampicingabe darstellt.

9. Interaktionen im Organismus:

- Gleichzeitige Gabe von PAS vermindert die Rifampicin-Absorption. Bei Kombination mit 2 Stunden Abstand geben.
- Rifampicin-Serumkonzentrationen können durch Phenobarbital oder Benzodiazepinderivate reduziert werden, vermutlich durch Induktion abbauender Enzyme in der Leber.
- Antikonzeptiva (17) und Antikoagulationen wirken schwächer bei gleichzeitiger Rifampicingabe.
- Zurückdrängen der Ausscheidung von Bilirubin und anderen Stoffen über die Galle.
- Bei schnell wachsenden grampositiven Keimen Antagonismus von β -Lactam-Antibiotika und Sulfonamiden.
- Synergismus mit Erythromycin und Lincomycin.

G. Wirkungsmechanismus

Rifampicin hemmt die oxydativen Vorgänge in der Bakterienzelle mit einer je nach Temperatur, Konzentration und Einwirkungszeit wechselnden starken Reduktion des O_2 -Verbrauchs sowie Störungen des Aminosäureeinbaus in die Proteinsynthese der Bakterienzelle. Dabei reagiert Rifamycin mit der DNS-abhängigen RNS-Polymerase und verhindert dadurch die Bildung der m-RNS.

Die Hemmung von Viren hat wahrscheinlich andere Ursachen.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Da bei Monotherapie schnelles Erzeugen einer Resistenz (nach 6 - 8 Wochen), niemals Rifampicin in Monotherapie anwenden.

b) Kombinationstherapie:

Heute übliche Standardkombination: INH + EMB + RMP

2. Dosierung:

a) bei oraler Gabe:

10 - 15 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen (ca. 0,6 - 0,75 g)

5 - 20 mg/kg Körpergewicht bei Kindern

b) bei parenteraler Gabe:

(Nur mit Rifamycin SV)

2mal täglich eine Dauertropfinfusion über 3 Stunden.

Infusion: 1 g Rifamycin in 250 - 500 ml 5 %iger Glukoselösung.

c) bei Instillation:

Lokale Pleurainstillation mit 30 - 100 mg täglich.

3. Handelsformen:

Kapseln zu 150 und 300 mg.

4. Dauer der Behandlung:

3 - 4 Monate.

5. Applikation:

a) Rifampicin: Oral

b) Rifamycin SV: intramuskulär oder Dauertropf

6. Kontraindikation:

a) absolute:

- Allergie gegen Rifamycine
- Ikterus und/oder Gallengangsobstruktion.
- Gravidität, I. Trimenon.

b) relative:

- Dysfunktion der Leber (Cirrhose, Alkoholismus).

7. Notwendige Kontrollen:

- Leberfunktionsproben
- Blutbildkontrolle alle 4 Wochen

I. Resistenz

- Sie erfolgt einstufig und hochgradig und relativ rasch.
- In-vitro ist sie abhängig von der Inokulumgröße:
bei 10^5 Keimen nach 90 d
bei 20^8 Keimen nach 30 d
- Eine hochgradige Resistenz ist irreversibel.
- Eigentlich Resistenz vom Streptomycin-Typ.
- Kreuzresistenz:
Rifampicin hat zu keinem anderen Tuberkulostatikum eine Kreuzresistenz.

K. Indikation

- Tuberkulose aller Stadien.
- Infektionen durch atypische Mycobakterien.
- Bei nichttuberkulösen Infektionen ist die Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung so groß, daß auf eine Monotherapie mit Rifampicin überhaupt verzichtet werden sollte (z. B. Gonorrhoe, lepromatöse Formen der Lepra, bei Staphylokokkeninfektionen).

L. Nebenwirkungen

häufig

- Leberfunktionsstörungen (9 - 20 %)
(bei kombinierter Chemotherapie vor allem Anstieg der Serumtransaminasen, der z. T. schon während der Therapie zurückgeht. Ikterus vom gemischt hepatozellulär cholestatischen Typ ist auch unter Rifampicin - Monotherapie beobachtet worden, tritt aber häufiger mit potentiell lebertoxischen Mitteln (PZA, ETH/PTH, PAS, INH) und bei vorgeschädigter Leber auf.
- Gastrointestinale Beschwerden (10 %)
- Appetitlosigkeit
- Nausea
- (Erbrechen)
- (Diarrhoe)
(gastrointestinal: Beschwerden können meist durch eine Verabreichung des Medikaments nach den Mahlzeiten vermieden werden.)

manchmal

- Gelenkschmerzen
- Hautreaktionen (1 - 3 %)
- allergische Erscheinungen
- Bluteosinophilie
- urtikarielle Exantheme mit und ohne Pruritus
- geringgradige Albuminurie
- bei langdauernder Behandlung: Hypoproteinämien
- pektangiöse, elektrokardiographisch aber nicht zu erfassende Beschwerden
- Blutdruckabfall

wenige Einzel- alle

- schwere, akute hämolytische Anämie
- neurologische Erscheinungen
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Skotom
- vorübergehende Einschränkung des Gehörs
- Kopfschmerzen
- Leukopenie
- Erythrocytopenie
- Immunologische Reaktionen:
 - Schüttelfrost
 - Schock und Nierenversagen
 - gastrointestinale Symptome
 - Dyspnoe
 - Thrombopenie mit und ohne Purpura
- Teratogene bzw. embryotoxische Effekte bei Mäusen und Ratten nach hohen Dosen.

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Ein zu den wirksamsten zweitrangigen Tuberkulostatika gehörendes Mittel, das zweifellos eine nicht unbedeutende Bereicherung für die Tripeltherapie darstellt.

- Die Frage, ob Rifampicin für die Tuberkulose zu reservieren ist, ist noch nicht endgültig abgeklärt.
- Rasche einstufige Resistenz.
- Gute Verträglichkeit.

Literatur

- (1) Mordasini, E.R., Eulenberger, J.:
Tuberkulostatika. Int. J. clin. Pharmacol. 4, 467 - 486 (1971).
- (2) Maggi, N., Pallanza, R. and Sensi, P.: Antimicrob. agents and Chem. 265 - 269 (1965).
- (3) Furesz, S., Arioli, V., and Pallanza, R.: Antimicrob. agents and Chem. 770 - 777 (1965).
- (4) Arioli, V., Pallanza, R., Furesz, S., and Carniti, G.: Arzneimittel.-Forsch. (Drug Res.) 17, 523 - 529 (1967).
- (5) Pallanza, R., Arioli, V., Furesz, S., and Bolzoni, G.: Arzneimittel.-Forsch. (Drug Res.) 17, 529 - 534 (1967).
- (6) Maillard, J.-M.:
Les tuberculostatiques. Schweiz. Apoth.-Ztg. 105, 253 (1967).
- (7) Neumann, M.:
Les rifamycines. Concours med. 87, 1988 (1965).
- (8) Nitti, V.:
The antituberculous activity of rifamycin. SV. Helv. med. Acta 32, 603 (1965).
- (9) Bergamini, N., Fowst, G.:
Rifamycin SV, a Review. Arzneimittel.-Forsch. 15 951 (1965).
- (10) Haegi, V., Müller, G.:
Zur Tuberkulosebehandlung mit Rifamycin. Schweiz. med. Wschr. 97, 1011 (1967).

- (11) Kraldorfer, F.:
Über eine neue Klasse von baktericid wirkenden Antibiotika
unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin. Schweiz. med.
Wschr. 98, 622 - 627 (1968).

- (12) Bartmann, K.:
Antimikrobielle Chemotherapie. Springer Verlag Seite 18, 1974.

- (13) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, E., Mapelli, E.:
Rifamycine: A New Rifamycin. III. Absorption, distribution and
elimination in man. Arzneimittel-Forsch. 17, 534 (1967).

- (14) Bürki, K., Mosiman, P.:
Klinische Erfahrungen mit Rifamycin. 5. Internat. Kongr.
Chemoth. Wien 1967.

- (16) Angerer, M., Pexa, H., Neumayr, A.:
Klinische Erfahrungen mit Rifamycin SV Wien. med. Wschr. 116,
1127 (1966).

- (17) Anonym: Drugs 1, 354 (1971).

STREPTOMYCIN

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

- a) SM
- b) STM (meist im Ausland)

2. Geschichte:

- 1943 W a k s m a n , S.A., B u g i e , E. und S c h a t z , A.:
Entdeckung des Streptomycins (2).
- 1944/ H e i l m a n n , F.R.:
1945 Bericht über Ergebnisse der Streptomycinbehandlung bei experimenteller Tularämie, Weillscher Erkrankung, Rückfallfieber u. a. (3, 4, 5).
- 1944 F e l d m a n , H.W. und H i n s h a w , H.C.:
Bericht über Anwendung von Streptomycin bei experimentell tuberkulös infizierten Tieren (9).
- 1944 S c h a t z , A. und W a k s m a n , S.A.:
Untersuchungen in vitro, bei denen festgestellt wurde, daß Streptomycin eine antibakterielle Wirkung auf das Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus, besitzt (6).
- 1945 R e i m a n n , H.A. und Mitarbeiter:
Erster Bericht über die klinische Verwendung von Streptomycin (5 an Typhus erkrankte Patienten) (7).
- 1945 H e r r e l l , W.E. und N i c h o l s , B.R.:
Klinischer Bericht über die Behandlung von 45 Patienten mit Streptomycin (verschiedene Erkrankungen nicht tuberkulöser Art) (8).

- 1945 H i n s h a w , H.C und F e l d m a n , W.H.:
Erste Behandlungsversuche bei menschlicher Tuberkulose (9).
- 1946 K e e f e r , C.S.:
Weitere Ergebnisse im Einsatz von Streptomycin bei Tuberkulosekranken (10).
- 1946 H i n s h a w , H.C., F e l d m a n , W.H. und
P f u e t z e , K.H.:
Weitere Berichte über Behandlungen von Tuberkulosekranken mit Streptomycin (11).
- 1949 M a r t i s c h n i g , E. und R u z i c z k a , O.:
Erster zusammenfassender Bericht über die Anwendung von Streptomycin in der Kinderheilkunde.

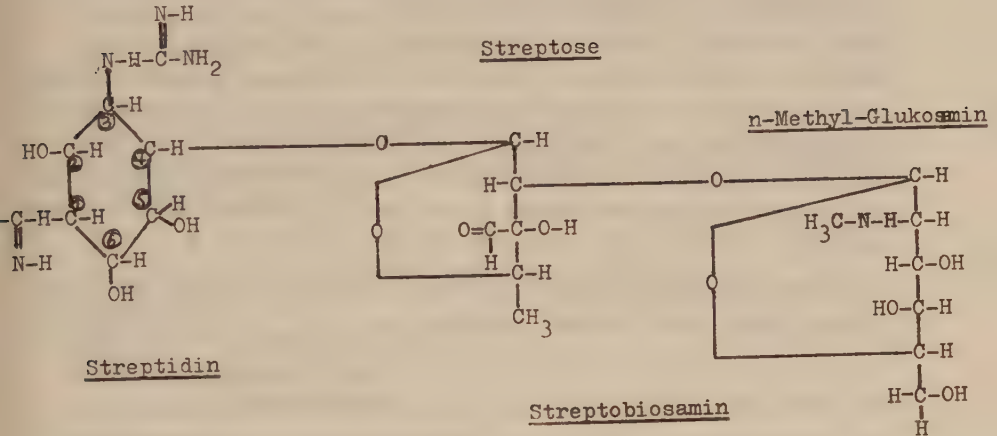
3. Handelsnamen:

STREPTOMYCIN	Bastian, Bayer, Heyl, Hoechst, Horm, Novo.
STREPTOTHENAT	Grünenthal.

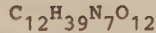
B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel: (nach Fischer)



b) Summenformel:



2. Molekulargewicht:

Streptomycin: 582

3. Sonstiges:

- Streptomycin wird aus Streptomyces griseus gewonnen.
- Streptomycin ist wasserlöslich, unlöslich in Äther, Chloroform, Aceton und besitzt daher keine oder nur geringe Lipoidaffinität.

- Bisherige handelsübliche Verbindungen:

Streptomycin als Chlorhydrat

Streptomycin als Sulfat

Streptomycin als Phosphat

Streptomycin als Streptomycinchlorid-Calciumchlorid

Streptomycin als Dihydrostreptomycin.

Diese genannten Streptomycinpräparate, die als weißes Pulver (manchmal leicht gelblich) vorliegen, sind wasserlöslich; organischen Lösungsmitteln gegenüber verhalten sie sich verschieden. Streptomycinsulfat, -chlorhydrat und Dihydrostreptomycin sind löslich in Alkohol. Die Anfälligkeit gegen Einwirkung chemischer Substanzen und physikalischer Einflüsse ist geringer als bei Penicillin.

- Streptomycinpräparate halten sich in trockenem Zustand, kühl gelagert, über viele Monate, in Lösung bei + 37° C 3 1/2 Wochen
bei + 4° C 10 Wochen
(nach 16 Wochen 25 - 50 % Restwirkung).
- Säurewerte unter p_H 6,8 (z. B. bei Eiter) sind nicht nur ungünstig für die Streptomycinwirkung, sondern es tritt auch ein Streptomycinverlust ein (z. B. nach 48 Stunden bei p_H 5,2 Streptomycinverlust von 50 %).
- Streptomycinsulfatlösung kann nicht ohne Verlust gekocht werden, dagegen bleibt die Dihydrostreptomycinlösung auch nach 1 Stunde unverändert.
- 1 gamma reine Streptomycin-Base = 1 E. (definitionsgemäß)
(1 = 1 μ g = 0,001 mg).
Demnach enthält reines kristallines Streptomycin pro mg 1000 E.
- Tiefgreifende Modifikationen der Molekülstruktur vermindern die Aktivität des Streptomycins bedeutend.
- Durch katalytische Reduktion der reaktiven Aldehydgruppe am Streptosering entsteht das sehr leicht lösliche Dihydrostreptomycin (DHSM), das in vitro wie in vivo dasselbe antibiotische Spektrum und den gleichen Wirkungsgrad, jedoch eine etwas anders gartete Toxizität, zeigt.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Streptomycin wirkt nach S c h a t z und W a k s m a n gegen Myobakterium tuberculosis in vitro sowohl bakteriostatisch wie bakterizid.
- Auf gebräuchlichen Nährmedien beträgt die wachstumshemmende Streptomycin-Konzentration für das Myobakterium tuberculosis, typus humanus und typus bovinus:
0,1 - 0,2 gamma/ml.
Eine totale Wachstumshemmung wird erst bei:
0,3 gamma/ml erreicht. Für eine bakterizide Wirkung sind über 50 gamma/ml nötig (13).
- Von den Mycobakterien zeigen der Typus gallinaceus und einige atypische Formen eine hohe Resistenz und wachsen noch bei:
10 gamma/ml.
Eine Hemmung tritt erst bei:
50 gamma/ml ein.
Noch resistenter gegen Streptomycin sind andere atypische Mykobakterien.
- In vivo sind bekanntlich viel größere Dosen und Konzentrationen notwendig, teils weil die Tuberkelbazillen im Blut etwa 8mal widerstandsfähiger sind, als in den in-vitro-Kulturen, teils wegen der raschen Ausscheidung des Streptomycins, teils wegen der Gewöhnung der Bakterien an Streptomycin. Es erscheint danach wenig wahrscheinlich, daß mit den üblichen Dosen eine bakterizide Wirkung erzielt wird.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

Bei der Maus führen 1 g/kg Körpergewicht i.v. zum Tode an Atemlähmung,

2 - 4 g/kg KG s.c. zu Erregungszuständen, Atmungs- und Gleichgewichtsstörungen, Koma und Tod durch Atemstillstand;

die Dosis letalis LD₅₀ beträgt bei der Maus 200 mg/kg KG s. c..

Katzen, Hunde und Affen reagieren auf Streptomycin empfindlicher. Ein Ersatz des Sulfats durch Panthothemat führt zu einer Herabsetzung der Toxizität von SM, wobei die DL bei der Maus und bei der Ratte deutlich gesteigert wird.

- Die tierexperimentellen Untersuchungen einer tuberkulostatischen Beeinflussung der spezifischen Infektion besagen im allgemeinen, daß das Antibiotikum bei relativ geringer Toxizität starke Bakterien vernichtende Eigenschaften besitzt.
- Der Effekt ist, wie vielfach bewiesen, bakteriostatisch und nicht bakterizid, wobei anscheinend auch der Ausbildung der Allergie eine gewisse Rolle zukommt (14, 15).
- Günstige Resultate bei Meerschweinchen, Mäusen und Hühnerembryos (16, 17, 18).
- Auch reinstes Streptomycin führt bei allen Versuchstieren von bestimmten Dosen an unter Atemlähmung rasch zum Tode, wobei die letalen Dosen allerdings meist über der chemotherapeutisch wirksamen Blutkonzentration liegen.

E. Antibakterielles Spektrum

1. Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus	+ + + +
2. Mycobacterium tuberculosis, Typus bovinus	+ + + +
3. Unspezifische Mykobakterien	(+)
4. Gonokokken	+ + + +
5. Streptokokken	+ +
6. Pneumokokken	+ +
7. Staphylokokken	+ +
8. Gärtner-Bakterien	+ +
9. Ruhr- (Shiga-, Flexner-, Sonne-) Bakterien	+
10. Colibakterien	+ + + +
11. Aerogenesbakterien	+ +
12. Friedländer-Bakterien	+ + + +
13. Pyocyaneus-Bakterien	+ + + +
14. Proteusbakterien	+ + + +
15. Rotzbakterien	+ + + +

16. Aktinomyceten	+ + +
17. Tularämiebakterien	+ + + +
18. Morbus-Bang-Bakterien	+ + +
19. Influenzabakterien	+ + + +
20. Leptospiren	+ +
21. Lymph. ing.-Virus	+ + +

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

a) Orale Gabe:

Resorption erfolgt nach oraler Gabe nur minimal.

b) Parenterale Gabe:

Bei parenteraler Applikation tritt es dagegen leicht und rasch ins Blut über, wo es nur in sehr geringem Maße in die Erythrozyten eindringt.

c) Intramuskuläre und subcutane Gabe:

Nach intramuskulärer und subkutaner Injektion wird das Konzentrationsmaximum im Blut nach einer halben Stunde erreicht, worauf der Gehalt allmählich absinkt. Gipfelpunkt und Verlauf der Blutspiegelkurve hängen weitgehend von der Dosierung ab.

2. Serumkonzentrationen:

nach 0,5 g i.m. Gabe von Streptomycin:

nach 1 - 2 Stunden	14 - 3 µg/ml
nach 11 - 12 Stunden	2 - 3 µg/ml

nach 1 g i.m. Gabe von Streptomycin:

nach 1 - 2 Stunden	20 - 45 µg/ml
nach 11 - 12 Stunden	4 - 6 µg/ml

3. Verhalten im Organismus:

- Eiweißbindung im Serum 25 - 30 %.
- Halbwertszeit: 2,5 Stunden (bei Ausscheidungsstörungen und Neugeborenen verlängert).
- Eine Veränderung des Streptomycinmoleküls im Körper findet nicht statt.

4. Gewebediffusion:

- Das Streptomycin zeichnet sich durch ein mäßiges bis schlechtes Diffusionsvermögen aus. Es dringt ebenfalls nur schwer in die Makrophagen ein, weshalb seine Wirkung auf phagozytierte Tuberkelbakterien gering ist (19, 20, 21, 22, 23). Ebenso erfolgt die Diffusion in seröse Ergüsse nur schlecht und langsam, so daß das Konzentrationsmaximum erst nach mehreren Stunden erreicht wird und nur etwa ein Viertel bis die Hälfte derjenigen des gleichzeitigen Blutspiegels beträgt.

<u>Ausreichende Konzentration</u>	<u>nicht ausreichende Konzentration</u>
in Lungengewebe	in Knochen
Muskulatur	Gehirn
Uterus	Kammerwasser des Auges
Darmschleimhaut	Milz
Nebennieren	Lymphknoten
Lymphknoten	Hoden
Leber	
Niere	
Schilddrüse	

Höher sind die Konzentrationen von Streptomycin in den meisten entzündlich veränderten Geweben (Käseherden, Kavernenwänden und -inhalt).

- Eine gewisse Speicherung von Streptomycin erfolgt im reticuloendothelialen System der Leber und der Milz (24).

5. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis	2 - 4 % der Serumwerte
Liquor cerebrospinalis bei Meningitis	10 - 20 % der Serumwerte
Pleuraflüssigkeit	etwa 50 % der Serumwerte
Peritonealflüssigkeit	etwa 50 % der Serumwerte
Perikardflüssigkeit	20 - 30 % der Serumwerte
Synovialflüssigkeit	20 - 30 % der Serumwerte

6. Ausscheidung:

- Zwischen 60 und 90 % des verabreichten Streptomycins werden unverändert durch die Nieren ausgeschieden, zum größten Teil in den ersten zehn bis zwölf Stunden (vorwiegend glomeruläre Filtration).
- Die Streptomycin-Clearance beträgt 30 bis 70 ml/min.
- Geringe Mengen von Streptomycin finden sich auch in den Fäzes, der Galle, im Sputum, wo etwa die gleichen Konzentrationen wie im Blut vorliegen.
- Harnkonzentration an Streptomycin 200 - 1500 µg/ml (bei 0,5 g i.m. nach den ersten sechs Stunden).
- Über den Verbleib der übrigen 10 - 40 % ist man bisher noch ungenügend unterrichtet. Ein spezifisches Anti-Streptomycin-Enzym (wie die Penicillinase bei Penicillin) ist nicht bekannt.

7. Schwangerschaft:

- Das Streptomycin tritt in das Fötalblut und in die Amnionflüssigkeit über. Der Spiegel beträgt hier etwa die Hälfte der Konzentration im mütterlichen Blut (25, 26).
- Die Nebenwirkungen des Streptomycins auf den N. vestibularis und des Dihydroderivats auf den N. cochlearis sind bekannt, und da dieses Antibiotikum die Plazentarschranke passiert, müssen solche Schädigungen auch beim Neugeborenen erwartet werden. Während Tierexperimente in dieser Hinsicht kein eindeutiges Ergebnis brachten, liegen über Hörnervenstörungen bei Kindern einige Veröffentlichungen vor. Dabei scheint aber zur Ausbildung derartiger Schäden eine gewisse familiäre Disposition Voraussetzung zu sein.

R e n n a u konnte trotz hoher Streptomycin-Dosierung in keinem Fall Nebenwirkungen bei Neugeborenen feststellen (30), andere Autoren haben Schwerhörigkeit bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Streptomycin einnahmen, beobachtet (31, 32). Sie empfehlen Streptomycin in der Gravidität nur bei vitaler Indikation.

8. Ph-Optimum:

Das Ph-Optimum der Streptomycin-Wirksamkeit liegt bei 7,8. Nimmt in sauerem Milieu und bei längerer Einwirkung von Blutserum rasch ab.

G. Wirkungsmechanismus

Das Streptomycin ruft bei sensiblen Keimen Störungen in der Permeabilität hervor und führt zu einer Hemmung ihrer Proteinsynthese. Es stört die normalen Oxydations- und Reduktionsprozesse der Bakterienzelle und hat daher nur eine geringe Wirkung auf ruhende Keime.

Es greift ferner in die fermentativen Zellvorgänge ein, wobei wichtige Enzyme, so u. a. die Diaminoxidase, in ihrer Wirkung gehemmt werden (27). Der Umsatz der Proteine wird durch die Behinderung des Phosphorylierungsprozesses gestört. Dabei wird das Antibiotikum wahrscheinlich an Stelle der Polyamine in die Ribosomen adsorbiert, wodurch das Haften der Matrizen-RNS gehemmt wird und es zu einem fehlerhaften Einbau von Aminosäuren und damit zur Synthese abnormer Proteine kommt (28). Diese Feststellung gilt vor allem für die zwei Guanidiningruppen des Streptidinteils im Streptomycin-Molekül (29).

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Keine Monotherapie bei Tuberkulose mit Streptomycin.

b) Kombinationstherapie:

- Streptomycin ist in erster Linie zur Kombinationstherapie der Tuberkulose geeignet.
- Bei der kavernösen Lungentuberkulose sind nach zwei bis drei Monaten Streptomycin-Monotherapie 60 - 80 % aller Bakterienstämme resistent.
- Da Streptomycin mit Kanamycin, Viomycin und Capreomycin kreuzresistent ist, kann Streptomycin nicht mit allen Tuberkulostatika kombiniert werden.
- Frühere Standardtherapie: INH + PAS + SM.

2. Dosierung:

a) Bei i.m. Gabe:

- 13 - 18 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen (Tagesdosis etwa 1 g,
- bei vitaler Indikation während
3 - 4 Tagen auch 2 - 3 g).
- 25 - 30 mg/kg Körpergewicht bei Kindern (nie mehr als 1 g täglich;
eine Injektion am Tag genügt).

Bei chronischen Prozessen ohne schwere entzündliche Begleiterscheinung zeigt die Verabreichung von 1 g SM jeden dritten Tag etwa die gleichen klinischen und röntgenologischen Ergebnisse wie die tägliche kontinuierliche Verabreichung, während toxische Erscheinungen und eine Resistenzentwicklung seltener zu beobachten sind (33, 34). Die intermittierende Verabreichung stellt daher die Methode der Wahl bei der Langzeitbehandlung der chronischen Organtuberkulose dar.

b) Bei intrapleuraler oder intraartikulärer Instillation:

Verwendung von folgenden Konzentrationen:

0,5 - 1 g in 20 - 25 ml (= 25 - 50 mg/ml).

Bei Kindern dem Alter entsprechend weniger.

c) Bei intralumbaler Gabe:

Kommt nur ausnahmsweise kurzfristig bei Meningitis tuberculosa in Frage, wenn der Erfolg der Allgemeinbehandlung unbefriedigend ist. Wird bei Kindern aber nicht für erforderlich gehalten (35).

50 - 75 mg bei Erwachsenen (etwa 1 mg/kg Körpergewicht)

20 mg bei Kindern (etwa 1 mg/kg Körpergewicht)

10 mg bei Säuglingen (etwa 1 mg/kg Körpergewicht)

Kein Dihydrostreptomycin intralumbal!

d) Bei Dauertropfinfusion:

1 - 2 g über 7 - 8 Stunden.

(i. v. Injektion ist wegen der toxischen Konzentrationsspitzen abzulehnen).

3. Handelsformen:

Ampullen zu 1, zu 5 g.

4. Dauer der Behandlung:

Außer bei vitaler Indikation sollte die Dauer der kontinuierlichen Streptomycinbehandlung 30 - 40 Tage nicht übersteigen.

Allgemein:

Nicht mehr als 30 - 60 g bei Erwachsenen,

nicht mehr als 15 - 20 g bei Kindern,

nicht mehr als 10 g bei Säuglingen.

Bei regelmäßiger Audiometrie und Vestibularisprüfung auch längere Behandlung möglich, bis zur Feststellung einer beginnenden Innenohrschädigung, die meist noch reversibel ist.

5. Applikation:

a) parenterale Applikation:

- meist als i.m. Injektion,

- i.v. Injektion ist abzulehnen, da hierbei toxisch wirkende Konzentrationsspitzen entstehen.

b) orale Applikation:

(wurde früher zur Darm-Sterilisierung und Enteritis-Behandlung benutzt)

Wegen Sensibilisierungsgefahr,
ungenügender Wirksamkeit,
Möglichkeit des Überwucherns resistenter Keimarten
heute nicht mehr üblich.

c) lokale Applikation:

Wegen Sensibilisierungsgefahr nur noch in Ausnahmefällen wie
z. B. am Auge.

6. Kontraindikationen:

Anurie,
schwere Niereninsuffizienz,
Gravidität,
Vorsicht in höherem Lebensalter (Tagesdosis reduzieren), keine
Verwendung von Dihydrostreptomycin.

Keine Kombination von Streptomycin mit:

Kanamycin,
Capreomycin,
Tobramycin,
Spectinomycin,
Gentamycin.

7. Notwendige Kontrollen:

- Audiometrie vor Beginn und im Verlauf der Behandlung,
- Nierenfunktionsprüfung,
- Sensibilitätsprüfung.

I. Resistenz

Relativ rasch, besonders bei unterschwelliger Dosierung und Monotherapie; nach acht Wochen sind etwa die Hälfte der Keime resistent.

Resistenzentwicklung tritt bei Streptomycin öfters auch schon innerhalb weniger Tage ein.

a) Primäre Resistenz:

Sie ist in jedem größeren Inoculum nachweisbar. Ihre Häufigkeit ist speziell in den Kulturländern im Zunehmen begriffen und wird je nach Land bei 2 - 7 % der Gesamtbevölkerung gefunden.

b) Sekundäre 'einstufige' Resistenz:

Sie ist abhängig von der Art des tuberkulösen Prozesses, der Dauer und der Intensität der Behandlung sowie der Verabreichungsart. Sie ist bei allen kleinherdigen, keimarmen Prozessen (z. B. Miliaertuberkulose) wesentlich seltener und entwickelt sich viel langsamer als bei grobherdigen, sehr bakterienreichen Prozessen mit Nekrosen und Zerfall.

Die sekundäre Resistenz kann durch gleichzeitige Verabreichung eines anderen vollwertigen und genügend dosierten Tuberkulostatikums weitgehend, jedoch nicht vollständig vermieden werden.

c) Kreuzresistenz:

Einseitige Kreuzresistenz bei Tuberkelbakterien zwischen Streptomycin einerseits und Kanamycin, Viomycin und Capreomycin andererseits. Streptomycin-resistente Tuberkelbakterien sind in der Regel gegen die genannten Mittel noch empfindlich, nicht aber umgekehrt.

K. Indikation

Kombinationsbehandlung der Tuberkulose,
Endocarditis lenta (besonders durch Enterokokken),
Tularämie,
Brucellose.

L. Nebenwirkungen

häufig

Vestibularschädigung (30 %)
(durch Streptomycin)

Cochlearschädigung (26 %)
(durch Dihydrostreptomycin)

Cochlearschädigung (6 %)
(37)
(durch Streptomycin)

Schwindelgefühl

manchmal

Gleichgewichtsstö-
rungen

wenige Einzelfälle

Übelkeit,
Verwirrtheitszustände,
epileptiforme Krisen,
Koma (38),
Störungen seitens der Seh-
nerven (38),
Störungen seitens der Bul-
busmotorik (39).

2. Nephrotoxische Wirkungen:

häufig

manchmal

leichte Albuminurie
leichte Zylindrurie

wenige Einzelfälle

(akut bei Überdosierung
auftretend:)
Harnstoffsteigende Protein-
urie,
Mikrohämaturie.

3. Allergische Reaktionen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
Eosinophilie	Exanthem	anaphylaktischer Schock, Dermatitis exfoliativa
	Beim Pflegepersonal: Kontaktekzem	

4. Sonstige beschriebene Nebenwirkungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
		Hepatotoxische Wirkungen, Augenmuskelschädigung, Skotome, aplastische oder hämolytische Anämie, Agranulozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie.
	Schleiersehen, Schwindel, Benommenheit (= beruhen wahrscheinlich auf einer Freisetzung von Histamin aus Gewebsmastzellen). Parästhesien, Schädigung der normalen Darmflora bei Langzeitbehandlung; dadurch: ° Störung der Biotinbildung und Störung der Resorption der Vitamine B und K.	

Die akute Toxizität beruht im wesentlichen auf einer Störung des Mineralstoffwechsels, besonders auf einer Hypocalcämie sowie auf der Freisetzung von Histamin.

Die primäre Ursache der Streptomycin-Neurotoxizität ist bis heute noch nicht einwandfrei aufgeklärt. Sie scheint ebenso wie die pharmakodynamische Wirksamkeit an die beiden Guanidingruppen des Moleküls gebunden zu sein (40). Auch mag dabei die Feststellung eine Rolle spielen, daß das Streptomycin die Fähigkeit besitzt, mit gewissen sauren Substanzen des Nervensystems zu reagieren (41). Die Schädigung wirkt sich wahrscheinlich auf die Eiweißsynthese in den sekretorischen und in den Sinneszellen, weniger in den Ganglienzellen aus (42).

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Das Streptomycin ist das wichtigste Stoßtherapeutikum. Wegen der raschen Resistenzentwicklung der meisten Bakterienstämme und angesichts der Neurotoxizität wird das Streptomycin nur noch zur Bekämpfung der Tuberkulose verwendet. Dabei stellt es aber nach wie vor neben dem Isoniazid das wichtigste und wirksamste Tuberkulostatikum dar, das bei allen schweren Fällen und bei operativen Eingriffen zur Anwendung kommt.

Hauptnachteile:

1. Geringe Diffusionsfähigkeit,
2. rasche Resistenzentwicklung,
3. Neurotoxizität.

Literatur

- (1) Ruziczka, O.: Streptomycin und die Behandlung hämatogener Tuberkuloseformen. Springer Verlag (1949).
- (2) Schatz, A., Bugie, E. und Waksman, S.A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 55, 66 (1944).
- (3) Heilman, F.R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 19, 553 (1944).

- (4) Heilman, F.R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 33 (1945).
- (5) Heilman, F.R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 169 (1945).
- (6) Schatz, A. und Waksman, S.A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 57, 244 (1944).
- (7) Reimann, H.A., Elias, W.F. and Price, A.H.: J.A.M.A. 128, 175 (1945).
- (8) Herrell, W.E. und Nichols, D.R.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 449 (1945).
- (9) Feldman, W.H. und Hinshaw, H.C.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 19, 593 (1945).
- (10) Hinshaw, H.C. und Feldman, W.H.: Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 313 (1945).
- (11) Keefer, C.S.: J.A.M.A. 70, 132 (1946).
- (12) Hinshaw, H.C., Feldman, W.H. und Pfuetze, K.H.: J.A.M.A. 132, 778 (1946).
- (13) Youmans, G.P.: J. Bact. (am.) 54, 409 (1947).
- (14) Jensen, K.A., Christensen, G.:
The reaction of the tubercle bacillus to chemotherapeutic agents. 11ème Conf. Int. Tuberc. 1950, p. 33.
- (15) Steenken, W. jr., Wolinsky, E.:
Tuberculostatic activity of aureomycin in vitro and in vivo. Amer. Rev. Tuberc. 78, 570 (1958).
- (16) Feldman, W.H., Hinshaw, H.C. und Mann, F.C.: Amer. Rev. Tbc. 52, 269 (1945).
- (17) Youman, G.P. und McCarter, J.C.: Amer. Rev. Tbc. 52, 432 (1945).
- (18) Youman, G.P. und Mitarbeiter: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 21, 126 (1946).

- (19) Baeski, G.:
Action de la streptomycine sur l'infection tuberculeuse en cultures de tissus. Ann. Inst. Pasteur 74, 1 (1948).
- (20) Mackaness, G.B.:
The action of drugs on intracellular tubercle bacilli. J. Path. Bact. 54, 429 (1952).
- (21) Suter, E.:
Penicillinresistentes Rezidiv einer Sepsis lenta mit Streptomycin geheilt. Schweiz. med. Wschr. 78, 324 (1948).
- (22) Suter, E.:
The multiplication of tubercle bacilli within normal phagocytes in tissue culture. J. Exp. Med. 96, 137 (1952).
- (23) Suter, E.:
Neuere Ergebnisse der Chemotherapie der Tuberkulose (Experiment und Klinik). Fortschr. Tuberk.-Forsch. 3, 210 (1950).
- (24) Nelson, W.E., Forgacs, J.K., Kucera, J.L.:
Alteration of the distribution and excretion of streptomycin bzw. Dihydrostreptomycin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 64, 20 (1947).
- (25) Heilman, D.H., Heilmann, F.R., Hinshaw, H.C., Nicols, D.R., Herrel, W.E.:
Streptomycin: Absorption, diffusion, excretion and toxicity. Amer. J. med. Sci. 210, 576 (1945).
- (26) Woltz, J.H.E., Wiley, M.M.:
Transmission of streptomycin from intestinal blood to the fetal circulation and the amniotic fluid. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 60, 106 (1945).
- (27) Zeller, E.A.:
Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide on bacterial and mammalian enzymes. Experimentia (Basel) 8, 349 (1952).

- (28) Burger, M.:
Über den Wirkungsmechanismus der Antibiotika. Schweiz. med. Wschr. 96, a (1966).
- (29) Ströder, J.:
Über die pharmakologische Wirkung des Streptomycins und deren Bedeutung für therapeutische Fragen der Pädiatrie. Schweiz. med. Wschr. 82, 58 (1952).
- (30) Rennau, H.:
Tuberkulostatische Behandlung in der Gravidität. Fortschr. d. Med. 10, 394 (1965).
- (31) Conway, N.B., Bist, D.: Brit. med. J. 2, 260 (1965).
- (32) Robinson, G.C., Cambon, K.G.: New Engl. J. Med. 271, 949 (1964).
- (33) Dye, W.E.:
Bacteriological evaluation of intermittent streptomycin dosage schedules in the treatment of tuberculosis. Vet. Admin. Min. 6th Streptom. Conf. Okt. 1948, p. 208.
- (34) Dye, W.E.:
Incidence of in vitro bacterial resistance to streptomycin and PAS encountered during treatment of 77 tuberculous patient at Fitzsimons General Hospital. Vet. Admin. Min. 8th Streptom. Conf. Nov. 1949, p. 95.
- (35) Schmid, P.Ch.:
Die Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter. Pädiatr. Prax. 10, 289 - 294 (1971).
- (36) Maillard, J.M.:
Les tuberculostatiques. Schweiz. Apoth.-Ztg. 105, 253 (1967).
- (37) Holz, E., Hoffmann, M., Beck, C.: Arch. Ohr-, Nas. u. Kehlk.-Heilk. 188, 236 (1967).
- (38) Graczyk, J., Wanat-Kondratowicz, W.:
Side-effects of treatment with the major antituberculous drugs in patients with newly-detected pulmonary tuberculosis in 1959 - 1962. Gruzlica Chor. Pluc. 32, 1009 (1964).

- (39) Bucci, M.G., Masci, E.L.:
Streptomicina ed equilibrio muscolare oculare. Boll. Oculist.
40, 203 (1961).
- (40) Hawkins, J.E. jr.:
The ototoxicity of hydroxy-streptomycin. Trans. Vet. Admin.
9th Conf. on Chemother. of Tuberc. 10 Jan. p. 224 (1951).
- (41) Higginbotham, R.D., Dougherty, T.F.:
Potentiation of polymyxin B toxicity by ACTH. Proc. Soc. exper.
Biol. (N.Y.) 96, 466 (1957).
- (42) Duvall, A.J., Wersäll, J.:
Site of action of streptomycin upon inner ear sensory cells.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 57, 581 (1963).

PARAAMINOSALICYLSÄURE

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

PAS, Aminosalyl

2. Geschichte:

- 1940 B e r n h e i m stellt fest, daß Salicylsäure die Sauerstoffaufnahme der Tuberkelbakterien begünstigt (2).
- 1943 L e h m a n n versucht - auf den Überlegungen Bernheims aufbauend - die p-Amino-Gruppe zwecks konkurrierender Enzym-Hemmung in das Salicylsäure-Molekül einzufügen; (somit ist eigentlich PAS, wie genaue Unterlagen zeigen, das erste tierexperimentiell geprüfte und das erste klinisch angewandte Tuberkulostatikum).
- 1946 wird PAS als zweites Tuberkulostatikum - nach Streptomycin - anerkannt (1).
- 1950 M o e s c h l i n und L ö f f l e r beweisen eindeutig die tuberkulostatische Wirksamkeit von PAS.

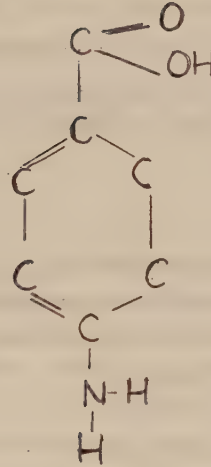
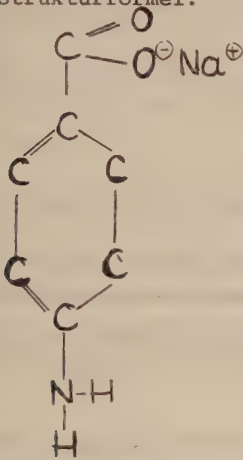
3. Handelsnamen:

AMINOX	Hoechst
PASALON	Bayer
PAS	Burgthal, Cilag, Fatol, Heyl
WOFAPAS	Präparat in der DDR

B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel:



Na⁺-p-Aminosalicylsäure

p-Aminobenzoessäure (PAB). Unentbehrlicher, noch in der Verdünnung 10⁻¹¹ wirksamer Wuchsstoff für Organismen, die Folsäure synthetisieren können (Bakterien).

b) Summenformel:



2. Molekulargewicht:

211 (1).

3. Sonstiges:

- Die freie Säure ist auch als Substanz nicht sehr stabil und zer-
setzt sich in wäßriger Lösung rasch.
- Die Alkalisalze sind stabiler und besser wasserlöslich.

- Bei der Zersetzung aller PAS-Präparate entstehen toxische Substanzen, (besonders das unter Decarboxylierung entstehende giftige, aber farblose Aminophenol).
- Das freie PAS ist ein weißes, kristallines Pulver.
- Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering.
- Das kristallhaltige Natriumsalz ($C_7H_7O_3N Na \cdot 2 H_2O$) löst sich mit neutraler Reaktion leicht in Wasser.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Auf Löwenstein-Jensen-Medien beträgt die wachstumshemmende Para-aminosalicylsäurekonzentration 1 gamma/ml für das Mykobakterium tuberculosis, typus humanus und typus bovinus. (allgemein MIC: 0,5 - 1 gamma/ml)
- Alle anderen Mykobakterien und nicht säurefesten Erreger sind resistent.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

Gute tuberkulostatische Wirkung im Tierexperiment mit PAS.

E. Antibakterielles Spektrum

Mykobakterium tuberculosis typus humanus	+ + (+)
Mykobakterium tuberculosis typus bovinus	+ +

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- a) des Natrium- oder Kaliumsalzes nach oraler Gabe zu 75 - 80 %,
- b) des Calciumsalzes schlechter.

Schlechter wasserlösliche Verbindungen wie

PAS-Säure,

Phenyl-PAS,

Ca-Benzoyl-PAS,

an Ionenaustauscher gebundene PAS

werden langsamer resorbiert.

- Im Magen werden bis zu 20 % in m-Aminophenol und CO₂ gespalten.

2. Serumkonzentrationen:

Bei täglich zweimaliger Gabe von 6 - 8 g p.o.:

durchschnittliche Serumkonzentrationen von 50 - 100 µg/ml freier PAS.

Nach 5,57 g PAS-Na (4 g PAS) oral:

nach 2 Stunden	100 µg/ml (Spitzenkonzentration),
----------------	-----------------------------------

nach 8 Stunden	10 µg/ml.
----------------	-----------

Nach 12 - 16 g PAS als Kurzinfusion:

nach 1 Stunde	100 µg/ml,
---------------	------------

nach 3 Stunden	400 µg/ml.
----------------	------------

Bei 12 - 16 g als Dauertropfinfusion:

Durchschnittliche Serumkonzentration von 100 - 200 µg/ml.

- 16 g frei Säure als Na-PAS in einer oralen Dosis verabfolgt, ergeben praktisch die gleichen Serumkonzentrationen wie dieselbe Menge als dreistündiger intravenöser Tropf.

3. Verhalten im Organismus:

- Plasmaeiweißbindung: 50 - 60 %,

- Halbwertszeit: 1 - 2,5 Stunden.

- Mit partieller Inaktivierung in den Organen ist zu rechnen.

- In der Leber sehr rasche Inaktivierung (Umwandlung zu unwirksamen Metaboliten, vor allem zu: Acetyl-PAS, Glykokoll-PAS).

- Die Metaboliten Acetyl-PAS und Glykokoll-PAS werden in der Niere fast vollständig tubulär sezerniert.

- Nach PAS-Infusion ist der Anteil an Metaboliten im Organismus beträchtlich geringer als nach oraler Applikation.
- Je höher die Einzeldosis, desto geringer ist relativ die Metabolisierung.
- Im Darm kann PAS durch bohnen- und erbsenreiche Nahrung inaktiviert werden (6).

4. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Nur geringer Übertritt in seröse Höhlen, Liquor und Organe.

Liquor cerebrospinalis	nur in Spuren, bis
Liquor cerebrospinalis bei Meningitis tuberculosa	30 - 50 % (4).
Pleuraflüssigkeit	unter 10 %.
Peritonealflüssigkeit	unter 10 %.
Synovialflüssigkeit	unter 10 %.

5. Gewebediffusion:

Die Gewebekonzentrationen sind annähernd dieselben wie im Blut (5).

6. Ausscheidung:

- Zu etwa 80 % durch die Nieren - mit den Faeces der Rest.

a) Freie PAS (ca. 55 - 80 %):

wird teils glomerulär filtrierte,
teils tubulär sezerniert.

Ausscheidung mit den Faeces 3 und mehr Prozent.

b) Unwirksame Metaboliten (Acetyl-PAS und Glykokoll-PAS):

werden fast vollständig tubulär sezerniert.

c) Der Anteil an freier PAS beträgt im Durchschnitt 15 - 35 %.

Der Rest sind unwirksame Metaboliten.

Harnkonzentration an freier PAS 3 - 7 mg/ml.

- Durch Probenecid werden die renale Ausscheidung verzögert und die Blutspiegel verdoppelt.

7. p_H -Optimum der Paraaminosalicylsäure-Wirksamkeit:

7 - 7,5.

8. Schwangerschaft:

In der tuberkulostatischen Behandlung ist die PAS, in Tagesdosen von 10 bis 15 g wesentlich, um die Resistenzentwicklung gegenüber den wirksameren Mitteln SM und INH hinauszuzögern.

Bei Meerschweinchen ist der diaplazentare Übertritt nachgewiesen worden. Einwirkungen auf die Frucht wurden in keinem Falle beschrieben. Meistens wird das Präparat gut vertragen.

9. Interaktionen:

- Die Acetylierung von INH wird durch gleichzeitige PAS-Gaben zurückgedrängt, so daß doppelte INH-Konzentrationen resultieren.
- PAS vermindert Absorption von RMP. Bei Kombination mit 2 Stunden Abstand geben.
- PAS-Infusionslösungen sind mit Ethionamid-Infusionslösungen nicht kompatibel.
- Bekannte Antagonisten:
Paraaminobenzoessäure,
Methionin,
Biotin,
Pantothensäure,
Chelatbildung mit zweiwertigen Ionen.
- Vorgetäuschte positive Harnproben:
Eiweiß (Sulfosalicylsäure),
Zucker (Reduktionsproben),
Urobilinogen.

G. Wirkungsmechanismus

Ähnlich den Sulfonamiden-Antagonismus zu Para-Amino-Benzoesäure (Wachsstoff für Bakterien).

An Stelle von PABS wird PAS in das Enzym eingebaut, das für die Synthese von Folsäure verantwortlich ist. So entstehen 'impotente' Enzyme, die nicht mehr im Stande sind, Folsäure zu synthetisieren. Da Folsäure vor allem bei der Teilung der Bakterien eine große Rolle spielt, wird durch das Fehlen dieses Wachstoffs eine Wachstums-
hemmung des betreffenden Bakterienstammes erreicht.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Nach 3 Monaten Monotherapie bei 20 % der positiven Kranken Sekundärresistenz. Dies ist ein ausreichender Grund, auch die PAS nur in Kombinationstherapie anzuwenden.

Abgesehen davon ist eine PAS-Monotherapie keine ausreichend wirksame Tuberkulosetherapie - INH ist ca. 100mal wirksamer als PAS (7).

b) Kombinationstherapie:

Früher (vor Einführung von EMB und RMP) war die Standardtherapie: INH + PAS + SM.

(Aber auch hierbei wurde PAS nur wegen des günstigen Effekts auf die INH-Konzentrationssteigerung angewandt.)

Kombinationsmöglichkeit:

mit allen anderen Tuberkulostatika, besonders mit INH, EMB, SM, Rifampicin und Capreomycin.

2. Dosierung:

a) bei oraler Gabe:

- 200 - 300 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen (ca. 12 - 16 g),
- 200 mg/kg Körpergewicht bei Kindern über 2,5 Jahren,
- 300 mg/kg Körpergewicht bei Kindern unter 2,5 Jahren.

Verabreichung am besten mit der Mahlzeit in 2 Einzelgaben.

(Faustregel: bei Kindern pro Lebensjahr 1 Gramm)

b) bei i.v. Dauertropfinfusion:

Täglich 12 bis 40 g innerhalb 5 - 6 Stunden bei einer Tropfengeschwindigkeit von 20 - 30 gtt/min.

Benutzt wird nur frische 2 - 4 %ige Na-PAS-Lösung, die nicht verfärbt sein darf.

Cave: Keine Erwärmung der Infusionslösung,
Vorsicht vor Lichteinfluß,
kein Zusatz von anderen Arzneimitteln.

Eine PAS-Natrium-Lösung zersetzt sich bekanntlich - insbesondere im Sonnenlicht, in der Wärme und bei Anwesenheit von Schwermetallen und in saurem Milieu unter Bildung von:

- m-Aminophenol und
- Natriumbikarbonat.

- Nach längerem Lagern färbt sich die PAS-Lösung gelblich bis braun und kann flockige Ablagerungen bilden. Hierbei handelt es sich vorwiegend um:

Arylpolychinon, das ebenfalls toxisch ist und wie m-Aminophenol keine tuberkulostatische Wirksamkeit besitzt.

- Eine PAS-Lösung ist:

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| 8 Tage stabil | bei Zimmertemperatur, |
| 14 Tage stabil | bei + 5° C, |
| 6 Wochen stabil | bei 0° C, |
| 4 Monate stabil | bei - 0° C (8). |

c) lokale Instillation:

5 - 10 %ige Lösung.

Am besten 2,8 % Natrium-PAS-Lösung, die für das Gewebe isoton ist.

3. Handelsformen:

a) orale Therapie:

I. freie Säure:

PAS-Burgthal als Tabl. und in Subs.

PAS-Fatol-Pulver (Saarstickstoff)

Kabipastin-Pulver, besonders für Kinder geeignet.

II. Ca-Salz:

PAS-Burgthal K

III. Na-Salz:

PAS-Burgthal S (flüssig bzw. Dragees)

b) zur Infusionsbehandlung:

Xylosin-PAS (Fatol)

4. Dauer der Behandlung:

In der Regel 3 - 4 Monate, aber auch bis zu 8 Monaten.

5. Applikationsform:

a) oral,

b) auch rektal,

c) als Dauertropfinfusion,

- bei Meningitis tuberculosa,

- bei Magenunverträglichkeit.

6. Kontraindikation:

a) absolute:

PAS-Allergie,

akute Hepatitis.

b) relative:

Magen-Darm-Erkrankungen, insbesondere Gastritis.

Stärkere Niereninsuffizienz.

7. Notwendige Kontrolluntersuchungen:

- Alle drei Monate Blutbildkontrolle,
- alle drei Monate Harnstatus,
- alle drei Monate Transaminasen.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

Heute 1 - 3 % wegen früher weitverbreiteter Anwendung.

b) Sekundärresistenz:

Bei Monotherapie innerhalb von 3 Monaten bei etwa 20 % der noch positiven Kranken mit Lungen-Tuberkulose.

Keine Parallelresistenz, kann deshalb mit allen Tuberkulostatika kombiniert werden.

K. Indikation

Kombinationsbehandlung der Tuberkulose bei empfindlichen Bakterien (9).

L. Nebenwirkungen

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
---------------	-----------------	---------------------------

Gastrointestinale Beschwerden:
(harmlos meist, doch öfters Grund zu Therapieabbruch.)

-leichte Albuminurie
-Hämaturie
(bei Niereninsuffizienz
Gefahr der Urämie)

Allergische Reaktionen:

(ca. 10 %)

- Eosinophilie,
- Fieber (drug fever).

häufig

manchmal

wenige Einzelfälle

Asthma ohne Lungeninfiltrat

Asthma mit Lungeninfiltrat

- Nephritis,
- Hepatitis,
- Leukopenien

- Thrombopenien

- akute hämolytische Anämie

Störungen des Elektrolythaushaltes:

- Hyperkaliämie bei K-PAS
- Ödeme und
- Hypertonie bei Na-PAS

- Strumabildung mit reversibler Hemmung der Schilddrüsenfunktion (meist bei Überdosierung).

- Verlängerung der Prothrombinzeit (durch Gabe von Vit. K kompensierbar).

- Bei Diabetikern: Verschlechterung des Kohlehydratstoffwechsels.

- Leberschädigung (wenn überhaupt, dann reversibel)

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Schwaches Tuberkulostatikum der Reserve mit erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen, das nur bei hoher Dosierung im Organismus bakteriostatisch wirkt. Geringere Gewebsdifffusion als bei INH, aber keine Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung, Anwendung am besten in Form von Dauertropfinfusionen als dritte Komponente einer potenten Dreierkombination.

Literatur

- (1) Lehmann, J.:
Para-aminosalicylic acid in treatment of tuberculosis preliminary communication. Lancet 5, 15 (1946).
- (2) Bernheim, F.: Science 92, 204 (1940) + Am. Rev. Tbc. 48, 40 (1943).
- (3) Lauener, H., Hodler, J., Favez, G., Dettwiler, E., Hadorn, L.:
Klin. Wschr. 35, 393 (1957).
- (4) Alin, K., Helander, S.: Acta tuberc. scand.: 22, 283 (1958).
- (5) Helwig, B.:
Moderne Arzneimittel, Wissenschaftl. Verlags GmbH Seite 374, (1961).
- (6) Suter, E.: Fortschr. Tuberk.-Forsch. 3, 210 (1950).
- (7) Hainzmann, R.: Bisherige Erfahrungen mit Isonicotinsäurehydrazid bei der Behandlung der Tuberkulose. Zbl. ges. Tbc. Forsch. 64. Band, 105 - 141.
- (8) Kuntz, E.:
Die heutige Bedeutung der PAS für die Basis-Behandlung der Lungentuberkulose. Prax. d. Pneumol. 10, 615 - 625 (1965).
- (9) Lehman, J.: Lancet 1, 15 (1956).

ETHIONAMID - PROTHIONAMID

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

- a) für beide Präparate: Thioamide,
- b) für Ethionamid: ETH,
für Prothionamid: PTH.

2. Geschichte:

- 1956 L i e b e r m a n n, R i s t u n d G r u m b a c h synthetisieren das 2-Äthyl-isothionikotinamid (1).
- 1959 R i s t berichtet über Erfahrungen mit Ethionamid, besonders was die antituberkulöse Eigenschaft dieses Präparates betrifft.
- 1960/ Um die Magenverträglichkeit von Ethionamid zu verbessern,
1962 wird die Äthylgruppe am Ethionamid zur Propylgruppe verändert (2).

3. Handelsnamen:

für Ethionamid:

IRIDOCIN

Bayer

FATOLIAMID

Saarstickstoff-Fatol

Trecator

La-Rhone-Poulenc - Frankreich

ÄTINA

DDR

für Prothionamid:

EKTEBIN

Bayer

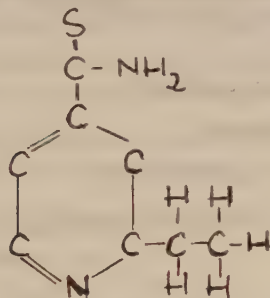
PETHA

Saarstickstoff-Fatol

B. Chemie

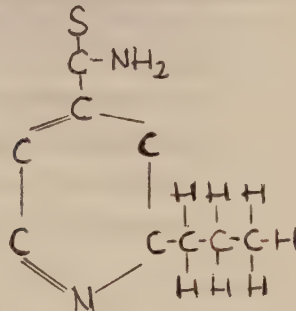
a) Strukturformel:

-Äthylthioisonikotinsäureamid



Ethionamid

-Propylthioisonikotinsäureamid



Prothionamid

b) Summenformel:

Ethionamid: $C_8H_{10}N_2S$

Prothionamid: $C_9H_{12}N_2S$

2. Molekulargewicht:

Ethionamid: 166,25

Prothionamid: 180,3

3. Sonstiges:

Ethionamid:

- Substanz besteht aus gelb gefärbten, nahezu geschmack- und geruchlosen Kristallen (IRIDOCIN).
- Ethionamid ist sehr schwer in Wasser löslich.
- Ethionamid ist schwer löslich in Chloroform und Äther.
- Ethionamid ist in Äthanol löslich.

- In nicht gelöstem Zustand ist das Präparat bei Zimmertemperatur wenigstens 4 Monate haltbar.

Prothionamid:

- Substanz besteht aus gelb gefärbten, nahezu geschmack- und geruchlosen Kristallen (EKTEBIN).
- Prothionamid ist in Wasser praktisch unlöslich.
- Prothionamid ist wenig löslich in Benzol.
- Prothionamid ist löslich in Aceton und Methanol.
- Prothionamid ist leicht löslich in Dimethylformamid.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Die wachstumshemmende Konzentration für *Mycobakterium tuberculosis* typus humanus und bocinus beträgt:

für Ethionamid:

- a) im flüssigen Youmans-Medium: 0,6 mcg/ml,
- b) auf Löwenstein-Jensen-Medium: 10 - 20 mcg/ml (durchschnittl. 16 mcg/ml);

für Prothionamid:

auf Löwenstein-Jensen-Medium: 9 - 12 mcg/ml.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

- a) Bei Ethionamid:

Akute Toxizität:

Bei der Maus ergab sich:

LD₅₀ tritt ein bei einer Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität:

- Mäuse vertragen 250 mg/kg Körpergewicht über 2 - 3 Monate ohne nachweislich schädliche Wirkungen.

- Unter der Behandlung von Meerschweinchen mit 40 mg/kg Körpergewicht zeigen sich bei einer Versuchsgruppe keinerlei toxische Organveränderungen.
- Beim Hund tritt nach 50 - 100 mg/kg Körpergewicht pro die im Lauf zweier Monate eine totale Anorexie mit hochgradiger Erschöpfung auf. Organpathologisch sichere Veränderungen sind mit Ausnahme einer gewissen Fettanreicherung in der Leber bei Fehlen weiterer degenerativer Zeichen nicht nachweisbar.
- Im Blutbild zeigt sich bei den roten und weißen Zellen eine gewisse Linksverschiebung.

b) Bei Prothionamid:

Akute Toxizität:

Bei der Maus ergab sich:

LD₅₀ ist ebenfalls bei einer Dosis von 1000 g ca. erreicht.

Chronische Toxizität:

- Ratten erhielten 50 - 100 mg/kg Körpergewicht täglich p.o. über einen Monat und in einer anderen Serie erhielten junge Ratten 165,298 bzw. 533 mg/kg Körpergewicht täglich über 12 Wochen. Das klinische Bild, Blutbild und Knochenmark sowie die untersuchten Organe zeigten in der ersten Serie außer einer leichten Albuminurie bei hohen Dosen und in der zweiten Reihe, außer einer verringerten Gewichtszunahme bei der hohen Dosis, keine auf die Behandlung zu beziehenden Veränderungen.
- Bei Hunden sah man bei einer täglichen Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht Fibrinogenmangel und Schilddrüsenhyperplasie.

E. Antibakterielles Spektrum

Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus und bovinus	+ + + (+)
Atypische Mykobakterien	+ + +
Mycobacterium leprae	+ (+)
PTH ist in vitro etwas wirksamer als ETH.	

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

a) Ethionamid:

- wird nach oraler und rektaler Gabe in ausreichendem Maße resorbiert.

b) Prothionamid:

- Prothionamid wird nach oraler Gabe ebenso gut resorbiert wie Ethionamid.

Für beide gilt, daß etwa 70 % nach oraler Gabe resorbiert werden.

2. Serumkonzentration:

a) Bei Ethionamid:

Nach 0,25 g oraler Gabe:

nach 2 - 4 Stunden

1 - 3 µg/ml,

nach 4 - 6 Stunden

3 - 4 µg/ml (Spitzenkonzentration).

nach 0,5 g rectaler Gabe:

nach 6 - 8 Stunden

2 - 4 µg/ml.

Nach 0,5 g i.v. Gabe:

(als Dauertropfinfusion)

nach 1 - 2 Stunden

5 - 10 µg/ml.

b) Bei Prothionamid:

Entsprechend Ethionamid; insgesamt kann man sagen, daß die Serumspitzenkonzentrationen etwas früher erreicht werden.

3. Verhalten im Organismus:

a) Bei Ethionamid:

- Eiweißbindung etwa 10 %,
- Halbwertszeit ca. 2 - 3 Stunden.
- Die Absorption vom Rektum aus ist sehr starken Schwankungen unterworfen.

- Mit einmalig 0,5 g werden im Serum für 8 Stunden und mehr wirksame Hemmkonzentrationen erzielt, die zum Teil auf der Originalsubstanz, zum Teil auf den ebenfalls aktiven Sulfoxiden beruhen.
- Wirkt auf extra- und intra-zelluläre Tb-Bakterien (5).

b) Bei Prothionamid:

Entsprechend Ethionamid.

4. Ausscheidung:

a) Bei Ethionamid:

- Hauptsächlich durch die Nieren, nach intensiver Biotransformation in der Leber.
- Zur Zeit sind 10 unwirksame Metaboliten bekannt.
- In aktiver, unveränderter Form werden nur 1 - 3 % Ethionamid ausgeschieden (4).
- Durchschnittliche Harnkonzentration an aktivem Ethionamid beträgt 15 - 20 µg/ml.

b) Bei Prothionamid:

Entsprechend Ethionamid.

5. Gewebediffusion:

Ethionamid und Prothionamid werden sehr gut verteilt.

In tuberkulösem Gewebe 80 - 90 % der Serumkonzentration.

6. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis	30 - 60 %,
Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Meningen	60 - 80 %,
Pleuraexudat	50 - 70 %,
Aszites	50 - 70 %.

7. Schwangerschaft:

Für Ethionamid und Prothionamid:

Bei Maus, Ratte und Kaninchen und am Hühnerembryo wurden geeignete Untersuchungen durchgeführt.

Maus und Ratte:

Hohe Dosen wirkten abortiv, ohne Zeichen einer Teratogenität.

Kaninchen:

25 mg/kg Körpergewicht p.o., vom 8. bis 15. Graviditätstag gegeben, wirkten auf Muttertier und Feten toxisch.

Tagesdosen von 100 mg/kg Körpergewicht wirkten teratogen.

Tagesdosen von 16 mg/kg Körpergewicht wurden einwandfrei vertragen.

Hühnerembryo:

Hier wurde keine teratogene Wirkung festgestellt.

Bei der Anwendung am Menschen gilt:

Im I. Trimenon

kontraindiziert wegen Gefahr von teratogenen Schäden.

Vom 4. - 9. Monat

erlaubt.

In der letzten Woche der

Gravidität

kontraindiziert wegen Enzymunreife.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sowohl Ethionamid als auch Prothionamid während der Gravidität nicht - oder nur in Ausnahmefällen - gegeben werden soll. Mißbildungen sind bisher nicht beobachtet worden (6).

8. p_H -Optimum:

Ethionamid: 6 - 8,

Prothionamid: 6.

9. Interaktionen:

- Synergismus mit anderen bactericiden Antituberkulotica wie INH und SM.
- Herabsetzung der Toleranz von Alkohol und Schlafmitteln.
- Bei Kombination mit INH können pellagroide Symptome erscheinen.

G. Wirkungsmechanismus

Noch nicht bekannt - aber eventuell ist er ähnlich dem von Isonikotinsäurehydrazid (7).

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Wegen rascher Resistenzwirkung (nach drei Monaten bei 50 - 80 % der noch positiven Patienten) absolut abzulehnen.
(Gilt für Ethionamid und Prothionamid.)

b) Kombinationstherapie:

- Bei ungenügender Kombination kommt es rasch zu einer Resistenzentwicklung. Bester Partner wäre natürlich INH, doch ist das nur Theorie, weil Ethionamid und Prothionamid meist dann eingesetzt werden, wenn INH ausgefallen ist.
- Am besten kombiniert man dann mit Streptomycin.
- Von Kombinationen mit PAS oder Pyrazinamid ist wegen der gemeinsamen Gefahr der Lebertoxizität eindeutig abzuraten.

2. Dosierung:

(Für Ethionamid und Prothionamid gleich)

a) bei oraler Gabe:

15 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen (ca. 0,75 - 1 g - nicht unter 10 mg/kg KG)

25 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 1 - 5 Jahren,
20 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 6 - 9 Jahren,
15 mg/kg Körpergewicht bei Kindern ab 10 Jahren.

Die Tagesdosis soll auf 3 Einzeldosen verteilt werden.

b) Bei rektaler Gabe:

25 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen, (ca. 1 - 2,5 g),
40 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 1 - 5 Jahren,
35 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 6 - 9 Jahren,
25 mg/kg Körpergewicht bei Kindern ab 10 Jahren.

Die Tagesdosis soll ebenfalls auf 3 Einzeldosen verteilt werden.

c) Parenterale Gabe:

Dauertropfinfusion:

0,5 g innerhalb von 2 - 3 Stunden bei einer etwa 1 ‰ Lösung
(0,5 g in 500 ml); (nur frische und genau nach Vorschrift zubereitete Lösungen verwenden!)

3. Handelsformen:

Ethionamid:

Tabletten zu 0,25 g,
Dragées zu 0,25 g,
Suppositorien zu 0,5 g,
Ampullen zur i.v. Infusion mit 0,5 g.

Prothionamid:

Tabletten zu 0,35 g,
Ampullen zur i.v. Infusion mit 0,5 g.

4. Dauer der Behandlung:

in Kombination:

für Ethionamid und Prothionamid 3 - 6 Monate.

5. Applikation:

(für Ethionamid und Prothionamid)

- Hauptsächlich oral-rectale Applikation nur in Notfällen (in 1,5facher Dosis) und nur in Kombination mit oraler oder parenteraler Gabe als Teil der Tagesdosis.
- i.v. Applikation meist bei Magenunverträglichkeit und bei Meningitis tuberculosa.

6. Kontraindikation:

a) absolute:

- akute Hepatitis,
- Allergie gegen Ethionamid/Prothionamid.

b) relative:

- Gravidität besonders im I. Trimenon,
- Alkoholismus,
- Psychosen,
- cerebrale Anfallsleiden,
- Hämoptoe,
- Gastritis mit und ohne Ulcus.

7. Notwendige Kontrollen:

a) Vor der Behandlung:

- Prüfung der Leberfunktion,
- Untersuchung auf Gravidität.

b) Während der Behandlung:

- Monatlich Transaminasen,
- Bilirubinbestimmung,
- monatlich Blutbildkontrolle,
- monatlich Harnstatus,
- bei Diabetikern sorgfältige Kontrolle des Blutzuckers.

I. Resistenz

a) Ethionamid:

1. Primärresistenz:

Relativ selten - unter 3 %.

2. Sekundärresistenz:

Unter Monotherapie sehr rasch sekundäre Resistenz: Nach 3 Monaten bei 50 - 80 % der noch positiven Patienten. Bereits starke Wirkungseinbuße bei Anstieg der minimalen Hemmkonzentration auf das 1,5- bis 2fache.

3. Parallelresistenz:

Bei ETH und PTH häufig.

Zwischen ETH und Thiosemicarbazon (8, 9); manchmal auch zwischen ETH und Thiocarlid.

Parallelresistenz zu INH nur bei sehr hohen Resistenzgraden, die in vivo nicht vorkommen (7).

b) Prothionamid:

Entsprechend Ethionamid.

K. Indikation

Ethionamid und Prothionamid sind an sich gut wirksame Präparate gegen die Tuberkulose; sie sind in vivo auch gegen proliferierende Keime bakterizid; in der Dosierung jedoch durch ihre Unverträglichkeit begrenzt. Ethionamid und Prothionamid bleiben infolgedessen Reservemittel. Auch heute noch bei Kontraindikation von INH, RMP und SM führende Mittel in der Kombination.

- Bei Erkrankung durch atypische Mykobakterien oft wirksamstes Mittel.
- Klinische Wirksamkeit auch bei Lepra.

I. Nebenwirkungen

Insgesamt kann man sagen, daß bei der Verabreichung von Prothionamid die gleichen Nebenerscheinungen auftreten wie bei der Einnahme von Ethionamid, nur insgesamt bei Prothionamid etwas schwächer.

a) Gastrointestinale Beschwerden:

häufig: bei ETH

- Gastrointestinale Beschwerden /bis 50 %),
- metallischer oder schweflicher Geschmack,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Magen-Darmspasmen,
- Diarrhöen mit Gewichtsverlusten.

manchmal: bei PTH

- Gastrointestinale Beschwerden (bis 15 %) (10, 2).

wenige Einzelfälle

b) Psycho-neurale Störungen:

häufig

- Kopfschmerzen,
- Schwindel (bis 15 %),
- Schlaflosigkeit,
- Müdigkeit.

manchmal

- Depressionen,
- Unruhe.

wenige Einzelfälle

- Psychoasthenische Zustände,
- periphere Neuritiden,
- Konvulsionskrisen bei Trinkern und Epileptik.

Bei i.v. Gabe von über 0,5 g/die sind die genannten psychoneuralen Störungen gesteigert:

- Polyneuritiden,
- retrobulbäre Neuritiden.

- halluzinatorische Delirien,
- Suizidversuche.

c) Sonstige Nebenwirkungen:

häufig

- herabgesetzte Alkoholverträglichkeit,

manchmal

- Ikterus (1 - 2 %) (2, 11)
- Akne (5 % der Fälle)

wenige Einzelfälle

- Menstruationsstörungen,
- Photodermatosen,

häufig

manchmal

wenige Einzelfälle

- Leberschäden:

Anstieg der Transaminasen (13 - 37 %).

- Pellagroide
(bei älteren Patienten, Alkoholikern, Pat. mit schlechtem AZ und chronischen Magen-Darmerkrankungen werden diese Nebenwirkungen deutlicher),
 - Allergien (2 %),
besondere Hautreaktionen,
 - Schwierigkeit der Einstellung von Insulin bei Diabetikern,
 - Teratogenität bei hohen Dosen im Tierversuch,
 - leichter Abfall von Prothrombin,
 - leichter Abfall von Fibrinogen,
 - Hypoglykämie bei Diabetikern.
- Leukopenien,
 - Neutropenien,
 - Gynäkomastie.

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosetherapie

Ethionamid: Gut wirksames Tuberkulostatikum mit guter Gewebediffusion jedoch häufigen Nebenwirkungen und Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung der Bakterien; daher nur gut überwachte Anwendung in vorsichtigen Dosierungen in Kombination mit anderen Tuberkulostatika möglich.

Prothionamid: Verbesserte, aber noch nicht optimal verträgliche Variante des Ethionamids.

Literatur

- (1) Rist, N.:
L'activité antituberculeuse de l'ethioniamide. Adv. Tuberc.
Res. vol.10, 69 (1960).
- (2) Schütz, I., Bartmann, K., Radenbach, K.L., Siegler, W.:
Beitr. Klin. Tuberk. 140, 296 (1969).
- (3) Iwainsky, H., Rogowski, R., Grunert, M.: Mschr. Tuberk.-Be-
kämpf. 6, 146, (1963).
- (4) Bieder, A., Brunel, P.: Ann. pharm. franc. 29, 450 (1972).
- (5) Freerksen, E.: Klin. Wschr. 38, 297 (1960).
- (6) Jentgens, H.:
Sympos. über aktuelle Fragen der Tuberkulose-Therapie
S. 108 Frankfurt a. M.: Landesverband zur Bekämpfung der Tu-
berkulose in Hessen 1972.
- (7) Seydel, J.K., Wempe, E., Nestler, H.J.: Arzneimittel-Forsch.
18, 362 (1968).
- (8) Bartmann, K.: Tbk.-Arzt 14, 525 (1960).
- (9) Eule, H., Werner, E.: Beitr. Klin. Tuberk. 134, 247 (1967).
- (10) Freour, P.T., Nacef, T.: Poumon 23, 77 (1967).
- (11) Zankl, I., Wiechert, E.: Prax Pneumol. 26, 450 (1972).

CAPREOMYCIN

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

CM

2. Geschichte:

1960 H e r r l und Mitarbeiter isolieren aus Streptomyces capreolus das Capreomycin (1).

3. Handelsnamen:

OGOSTAL

Lilly

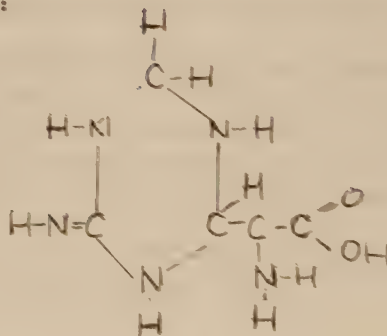
CAPASTAT

Lilly in Österreich und in der Schweiz

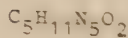
B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel:



b) Summenformel:



2. Molekulargewicht:

740

3. Sonstiges:

- Capreomycin ist ein Gemisch von vier nahe verwandten Polypeptiden, die alle die zwei Aminosäuren (2-Imino-hexahydro-4-pyrimidyl)-glycin und β -Diamino-propionsäure enthalten. Diese Polypeptide unterscheiden sich jedoch durch den verschiedenen Gehalt an Serin, Alanin und β -Lysin. Der ganze Komplex ist wasserlöslich und besteht aus den Komponenten: I A, I B, II A, II B.
- Das Präparat kommt als Disulfat zur Anwendung.
- Capreomycin wird aus *Streptomyces capreolus* isoliert.
- Der als 'Capreomycin' bezeichnete Komplex setzt sich größtenteils aus den Fraktionen I A und I B zusammen; die beiden anderen Fraktionen machen nicht mehr als 20 % aus.
- Durch aufeinanderfolgende Behandlung mit ionenaustauschenden Harzen und Kohle wird es rein dargestellt.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Auf gebräuchlichen Nährmedien ist bei Capreomycin kein Durchschnitswert zu ermitteln, da die Mindesthemmwerte von Medium zu Medium außerordentlich verschieden sind (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Bei den meisten Ei-Proteinhaltigen Nährmedien:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| a) flüssiges Dubos-Medium ohne Tween | 1,0 - 2,5 gamma/ml M.I.C. ^{*)} |
| b) halbfestes Kirschner-Medium | 2,5 - 5,0 gamma/ml M.I.C. |
| c) Ogawa-Ei-Medium | 10 - 25 ga,,a/ml M.I.C. |

Diese Befunde sind mit entsprechenden Werten anderer Untersucher vergleichbar.

*) (M.I.C. = minimal inhibition concentration)

- Eine mehr als additive Wirkung bei Kombination mit anderen Tuberkulostatika scheint nicht vorzuliegen.
- Bei in-vitro Untersuchungen zeigt sich Capreomycin fast ausschließlich antimykobakteriell wirksam.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

- Beachtlicher tuberkulostatischer Effekt bei:
Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus,
Mycobacterium tuberculosis, Typus bovinus,
Mycobacterium kansasii,
bei der mit diesen Stämmen infizierten Maus.
- Dosis letalis Werte (DL_{50}): (2)

Ratte:

ca. 320 mg/kg Körpergewicht bei i.v. Gabe
ca. 1000 mg/kg Körpergewicht bei s.c. Gabe

Maus:

ca. 250 mg/kg Körpergewicht bei i.v. Gabe
ca. 500 mg/kg Körpergewicht bei s.c. Gabe

Werte für neugeborene Ratten weichen nicht von den Werten der erwachsenen Tiere ab.

- Chronische Toxizität:
Ratten, die täglich 250 mg Capreomycin (pro kg Körpergewicht) zwei Jahre s.c. injiziert bekamen, überlebten ebenso wie die Tiere einer Kontrollgruppe, denen man Kochsalzlösung verabreichte.
Histopathologisch ergaben sich jedoch bei den mit Capreomycin behandelten Tieren leichte Nierenschäden.
- Tiere mit sehr hohen Dosen an Capreomycin zeigten folgende Erscheinungen:
Anorexie, Speichelfluß, Erbrechen, Hörverluste, Ataxie, Linsentrübung.

E. Antibakterielles Spektrum

Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus	+ + + (+)
Mycobacterium tuberculosis, Typus bovinus	+ + + (+)
Mycobacterium kansasii	+ + +
Mycobacterium leprae	+ (bes. im Tier- versuch)
Arypische Mykobakterien	+ +

(Die Aktivität beträgt c. $1/2 - 1/4$ der des Streptomycins. (13, 11))
Nur in geringem Maße Wirkung auf andere Bakterien (12).

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- Keine Resorption nach oraler Gabe.
- Bei intramuskulärer Verabreichung rascher Übertritt ins Blut.

2. Serumkonzentrationen:

1000 mg i.m. Capreomycin:

nach 1 Stunde	30 µg/ml (Höchstwert des Blutspiegels)
nach 8 Stunden	5 µg/ml
nach 24 Stunden	1 µg/ml (14)

3. Verhalten im Organismus:

- Über Eiweißbindung ist noch nichts bekannt.
- Halbwertszeit beträgt 5 Stunden.
- Es tritt kein Kumulationseffekt auf. Ausnahme ist eine gestörte Nierenfunktion.
- Volle Wirkung auf phagocytierte Tuberkelbakterien (15).

4. Gewebediffusion:

Noch keine gesicherten Werte.

5. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Noch keine gesicherten Werte.

6. Ausscheidung:

- Erfolgt in unveränderter Form durch die Niere.
In 24 Stunden etwa 60 % der Dosis.
- Die Halbwertszeit von Capreomycin nimmt zu, wenn die Insulin-Clearance unter 70 ml/min. abfällt (16).

7. p_H -Optimum der Capreomycin-Wirksamkeit:

Ist nicht bekannt.

8. Schwangerschaft:

Wells und Mitarbeiter sahen bei täglicher subkutaner Capreomycin-Gabe bei Ratten vom Zeitpunkt des Absetzens bis nach dem Wurf keinerlei Beeinträchtigung der Fertilität, der Wurfgröße oder der Lebensfähigkeit des Wurfs. Medikamentös bedingte Abnormitäten wurden nicht festgestellt (2).

Da keinerlei ausreichende Informationen darüber vorliegen, wie Capreomycin sich auf die menschliche Gravidität auswirkt, bleibt eine Schwangerschaft eine Kontraindikation, vor allem wegen der Gefahr einer Gehörschädigung des Feten.

G. Wirkungsmechanismus

Nicht bekannt.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Bei Capreomycin kann genauso wie bei Streptomycin eine Resistenzentwicklung eintreten, wenn eines der beiden Mittel allein eingesetzt wird. Die Warnung vor dem alleinigen Gebrauch von Streptomycin gilt auch für Capreomycin (17, 18).

b) Kombinationstherapie:

- Wegen starker Neigung zu Resistenzbildung unter Capreomycingabe grundsätzlich Capreomycin nur zur Kombinationsbehandlung einsetzen.
- Da jedoch eine Addition oder sogar eine Potenzierung der toxischen Nebenwirkungen eintreten kann, soll Capreomycin nicht kombiniert werden mit:

Streptomycin, Kanamycin, Viomycin, Gentamycin.

2. Dosierung:

a) bei oraler Gabe:

ist bei Capreomycin wirkungslos.

b) bei parenteraler Gabe: 1. m.

15 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen auf einmal geben (= 0,75 - 1 g)
25 - 30 mg/kg Körpergewicht bei Kindern (19).

bei parenteraler Gabe: 1. v.

Tagesdosis in 250 ml physiol. NaCl als Infusion.

Infusionsdauer: 30 - 45 Minuten (20).

c) Dosierung bei Niereninsuffizienz (16):

Bei einer Creatinin-Serumkonzentration bis zu 1,3 mg% norm. Dos.,
bei einer Creatinin-Serumkonzentration über 1,3 mg% Dosierung
entsprechend der Insulin-Clearance:

Insulin-Clearance bis 50 ml/min volle Dosis täglich

Insulin-Clearance zwischen 50 und 30 ml/min. Tagesdosis nur jeden
2. Tag.

3. Handelsformen:

Ampullen mit 1 g Capreomycin als Base.

4. Dauer der Behandlung:

Zunächst eingeschlossen in eine Kombination zwei bis drei Monate später zwei- bis dreimal wöchentlich.

5. Applikation:

Intramuskuläre Injektion.

6. Kontraindikation:

a) absolute:

- Empfindlichkeit der Erreger für Streptomycin (noch keine Einigkeit (21, 22, 19, 10).
- Allergie gegen Capreomycin.

b) relative:

- Niereninsuffizienz (23),
- bereits bestehende Innenohrschädigung,
- Gravidität.

7. Notwendige Kontrollen:

- Vor Behandlung: Prüfung von Niere und VIII. Hirnnerv, Untersuchung auf Gravidität.
- Während der Behandlung: Monatliche Audiometrie und Vestibularisprüfung, Harnstatus, Harnstoff oder Creatinin, Kalium im Serum.

I. Resistenz

- Sie ist langsamer als bei Streptomycin.
- In-vivo ist bei der Maus nach neun Wochen Monotherapie keine Resistenz nachgewiesen worden (24).
- a) Primärresistenz: selten.
- b) Sekundärresistenz:
 - verursacht vor allem durch Monotherapie;
 - auch dann, wenn die minimale Hemmkonzentration auf das 1,5- bis 2fache ansteigt.
 - Parallelresistenz häufig und wechselseitig zwischen: Capreomycin und Viomycin.
Kanamycin-resistente Stämme sind oft auch gegen Capreomycin resistent. Capreomycin-resistente Stämme sind nur manchmal gegen Kanamycin resistent.

K. Indikation

- Therapieresistente Tuberkulose.
- Eventuell auch Initialtherapie bei Rezidivtuberkulose.
- Reservemittel in der Reihe der Streptomyces-Antibiotika hinter Streptomycin, aber eher verwendet als Kanamycin und Viomycin.
- Ausgezeichnetes Mittel bei Infektionen mit atypischen Mykobakterien.

L. Nebenwirkungen

häufig

- Nierenschäden:
(Auftreten von: Eiweiß, Leukozyten, Zylindern im Harn),
Zunahme des Serumharnstoffes (bei 2 - 15 %)
Nierensymptomatik meist nach Absetzen wieder reversibel.

manchmal

- Schädigung des VIII. Hirnnerven:
(Etwa so häufig wie bei SM, eher weniger)
Ohrenklingen
Kopfschmerzen

wenige Einzelfälle

- Vermehrte Elektrolyt-ausscheidung mit Alkalose
- Hypomagnesiämie
- Hypocalciämie

häufig

- Eosinophilie
(10 - 100 % der Fälle)
- Schmerzen an der
Injektionsstelle.

manchmal

Übelkeit

(Zusammenfassend kann man sagen, daß die meisten Autoren eine stärkere Alteration des N. vestibularis gegenüber geringeren Schädigungen des N. cochlearis beobachten (25, 26, 27, 28).)

- Allergien
- Exantheme
- Fieber (Drug fever).

wenige Einzelfälle

M. Die Bedeutung des Medikamentes in der Tuberkulosebehandlung

Es ist ein wertvolles, zweitrangiges Tuberkulostatikum, das vor allem in der Tripeltherapie zur Anwendung kommt. Tuberkulostatikum der Reserve.

Literatur

- (1) Herr, E.B. jr., Haney, M.E., Pittenger, G.E., Higgins, C.E.: Isolation and characterization of a new peptide antibiotic. Pro. Ind. Acad. Sci. for 1959: 69, 134 (1960).
- (2) Wells, J.S., Harris, P. N., Small, R.M., Worth, H.M., and Anderson, R.C.: The toxicity of Capreomycin in Laboratory Animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 960 (1966).
- (3) Black, H.R., Griffith, R.S., and Brickler, J.F.: Preliminary Laboratory Studies with Capreomycin. Antimicrob. Agents Chemother. Ed.: J.C. Sylvester, Amer. Soc. Microbiol. Michigan. p. 522 (1963).

- (4) Donomae, I.:
Capreomycin in the treatment of Pulmonary Tuberculosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 1011 (1966).
- (5) Koseki, Y., and Okamoto, S.:
Studies on cross-resistance between Capreomycin and certain other anti-mycobacterial agents. Jap. J. Med. Sci. Biol. 16, 31 (1963).
- (6) Herr, E.B., Sutton, W.B., and Stark, W.M.:
Chemical Biological Studies of Capreomycin. Trans. 21st. Res. Conf. Pulm. Dis. p. 367 (1962).
- (7) Trnka, L., Kuska, J., und Havel, A.:
Zur Problematik der antimykobakteriellen Wirkung und Kreuzresistenz von Capreomycin. Praxis d. Pneumologie 18, 798 (1964).
- (8) Colestos, P.J. et Oriot, E.:
Etude de l'activité antibacillaire "in-vitro" de la capreomycine. Rev. Tuberc. et Pneumol. 28, 413 (1964).
- (9) Colestos, P.J. et Oriot, E.:
Action de la capreomycine sur Mycobacterium tuberculosis en milieux de culture liquide, seule ou associée à la streptomycine, à l'INH et au PAS. Ann. Inst. Pasteur 197, 215 (1964).
- (10) Colestos, P.J.:
Action sur Mycobacterium tuberculosis de la capreomycine in vitro, seule ou associée à la streptomycine, à l'INH (isonicotinique hydrazide) ou au PAS (para-amino salicylate de sodium). C. R. Acad. Sc. Paris 258, 3836 (1964).
- (11) Bycroft, B.W., Cameron, D., Croft, L.R., Hassanali-Walji, A., Johnson, A.W., Webb, T.: Nature (Lond.) 231, 301 (1971).
- (12) Sutton, W.B., Gordee, R.S., Wick, W.E., Stanfield, L.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 947 (1966).
- (13) Schwartz, W.S.: Amer. Rev. resp. Dis. 94, 858 (1966).

- (14) Black, H.R., Griffith, R.S., Brickler, J.F.:
Preliminary laboratory studies with capreomycin. S. 522 Anti-
microb. Agents Chemother. Ed. Sylvester, J. C. Amer. Soc.
Microbiol. Michigan (1963).
- (15) Clini, V., Grassi, C.: Antibiotica et Chemotherapia 16, 20
(1970).
- (16) König, K., Gundlach, G., May, P., Jochum, K.: Urologe 8, 20
(1969).
- (17) Gunella, G.: Microbiological, Histological and Clinical Re-
sults following the use of Capreomycin. Proc. Royal Soc. Med.
Symposium on Capreomycin, p. 51 (1965).
- (18) Braun, P. H.:
Results of Clinical Trial with Capreomycin in thirtyone cases
of fresh open lung tuberculosis. Proc. Royal Soc. Med. Sym-
posium on Capreomycin p. 43 (1965).
- (19) Schmid, P. Ch.: Antibiotica et Chemotherapia 16, 73 (1970).
- (20) Kropp, R., Dücker, I., Jungbluth, H.: Pneumologie 144, 312
(1971).
- (21) Jungbluth, H.:
Zur Therapie der Tuberkulose. Dtsch. Ärzteblatt 1, 26 - 28
(1972).
- (22) Virchow, Chr.:
Tuberkulostatika. Monatskurse f. d. ärztl. Fortbildg. 10,
510 - 514 (1969).
- (23) Sighard, H., Opl, G.: Prax. Pneumol. 24, 15 (1970).
- (24) Maillard, J.M.:
Les tuberculostatiques. Schweiz. Apoth.-Ztg. 105, 253 (1967).
- (25) Donomae, I.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 1011 (1966).
- (26) Schütz, I., Radenbach, K.L.: Antibiotika et Chemotherapia 16,
43 (1970).

- (27) Garfield, J.W., Jones, J.M., Cohen, N.L., Daly, J.F.,
Mc Clement, J.H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 1039 (1966).
- (28) Lester, W., Fischer, D.A., Dye, W.E.: Ann. N.Y. Acad. Sci.
135, 890 (1966).

VIOMYCIN

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

VM

2. Geschichte:

1946 R. C. M a y e r isoliert Viomycin erstmals aus *Streptomyces vinaceus*, aus *Streptomyces lavendulae* und *Streptomyces floridiae*. Später auch aus *Streptomyces puniceus*.

1947 wird Viomycin fast gleichzeitig auch in den Laboratorien der CIBA in Summit (USA), in den Laboratorien von Pfitzer und bei Parke Davis (Detroit) unabhängig voneinander isoliert.

T o w n l e y und Mitarbeiter (1),

B a r t z und Mitarbeiter,

F l a n l a y und Mitarbeiter

haben sich um die Auffindung und Isolierung in diesen Laboratorien Verdienste erworben.

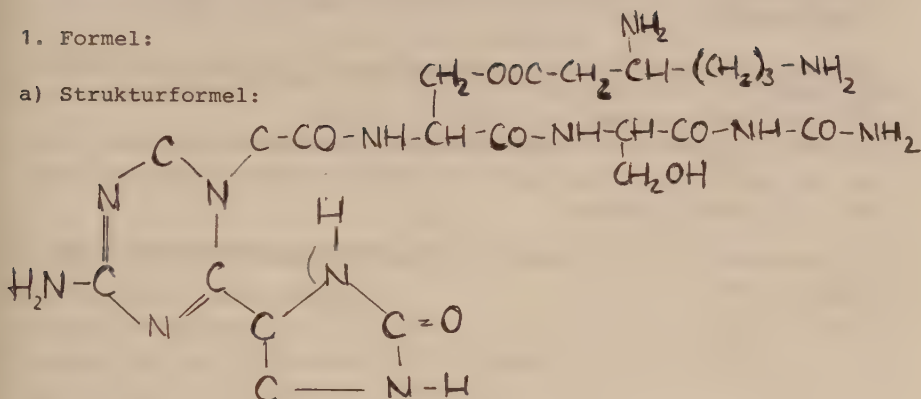
3. Handelsnamen:

VIOCIN	Pfitzer
VIONACTAN	Ciba
VIOTHENAT	Grünenthal
VIOMYCIN	Parke-Davis

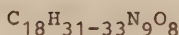
B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel:



b) Summenformel:



3. Sonstiges:

- Viomycin ist ein basisches, cyclisches Polypeptid.
- Die Salze von Viomycin sind gut wasserlöslich.
- Die basische Substanz bildet Salze mit organischen und anorganischen Säuren.

Herstellung z. B. von:

Salze mit Oxalsäure, Salze mit Pikrinsäure
 Salze mit Salzsäure, Salze mit Schwefelsäure,
 Sulfat und Panthothenat wird in der
 Klinik verwendet.

- Hydrolysate von Viomycin durch Säuren und Basen sind biologisch unwirksam.
- Viomycin ist ein weißes Pulver, das sich in Wasser oder isotoni-scher Kochsalzlösung gut löst.

- In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist es fast oder gar nicht löslich.
- Die Lösungen behalten bei Zimmertemperatur 1 Woche ihre Stabilität.
- Die wäßrige Lösung von Viomycinsulfat (hauptsächlich in der Klinik verwandt) hat ein pH von 5 - 6 und ist während 8 Tagen ohne Wirkungseinbuße haltbar.
- In trockener Form ist Viomycinsulfat mindestens während 24 Monaten haltbar.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Auf Löwenstein-Jensen-Medium beträgt die wachstumshemmende Viomycinkonzentration für *Mycobacterium tuberculosis*: 16 µg/ml.
- Es ist ähnlich dem Streptomycin fast selektiv gegen die Mykobakterien gerichtet (2, 3).
- Die Wirksamkeit in vitro ist deutlich, zwar wesentlich geringer als diejenige des Streptomycins, jedoch größer als diejenige der PAS.

D. Tierexperimentell Ergebnisse

- Im Tierversuch ist die kurative Wirkung des Viomycins zwei- bis dreimal schwächer als die des Streptomycins, zehnmal schwächer als die des INH; es ist aber wirksamer als PAS.
 - a) akute Toxizität:
 - LD₅₀ bei Mäusen beträgt:
 - 241 mg/kg Körpergewicht bei i.v. Gabe,
 - 1381 mg/kg Körpergewicht bei s.c. Gabe,
 - Ratten, die täglich 50 - 100 mg/kg Viomycin während 6 Wochen erhielten, wiesen keine sichtbaren Schädigungen auf.
 - Katzen bekamen bei der gleichen Dosis nach 25 - 40 Tagen Gleichgewichtsstörungen.

b) chronische Toxizität:

50 - 100 mg/kg Körpergewicht/die während 6 Wochen an jungen Ratten: keine Störung.

200 mg/kg Körpergewicht/die während 6 Wochen an jungen Ratten führten zu einer Verlangsamung der Entwicklung.

E. Antibakterielles Spektrum

Mycobacterium tuberculosis	+ + +
Klebsiella pneumoniae	+ +
Escherichia coli, Streptomycin-resistent	+ + +
Escherichia Coli, nicht SM-resistent	+ +
Eberthella typhi	+ +
Proteus vulgaris	(+)
Pseudomonas aerogenosa	(+)
Salmonella Schottmülleri	+
Shigella paradysenteriae	+
Aerobacter aerogenes	+ +
Haemophilus influenzae	+ +
Neisseria catamalis	+ +
Neisseria meningitis	+ +
Crynebacterium diphtheriae	+ +
Bacterium subtilis	+ +
Diplococcus pneumoniae	+
Staphylococcus aureus	+
Streptococcus haemolyticus	(+)
Vibrio comma	((+))

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- Sie ist bei parenteraler Applikation ähnlich wie beim Streptomycin.
- Nach parenteraler Gabe diffundiert Viomycin rasch und mit einem hohen Titer in die Blutbahn. Eine Stunde nach intramuskulärer

Injektion von 1 g Viomycin erreichen die Konzentrationen im Plasma 87 µg/ml.

- Im Magen-Darm-Kanal wird Viomycin nicht resorbiert, so daß eine perorale Behandlung unwirksam ist.

2. Serumkonzentration:

nach 1 g i.m. Gabe:

nach 1 Stunde	80 - 85 µg/ml,
nach 2 Stunden	60 - 65 µg/ml,
nach 4 Stunden	30 - 35 µg/ml,
nach 8 Stunden	10 - 15 µg/ml.

3. Verhalten im Organismus:

- Serumeiweißbindung: 50 %.
- Halbwertszeit: 3 - 5 Stunden.
- Keine Wirkung auf phagozytierte Tb.-Bakterien.

4. Ausscheidung:

- Erfolgt rasch, vorwiegend renal und zwar werden:
 - nach 6 Stunden über 60 %,
 - nach 24 Stunden bis 100 % ausgeschieden.
- Es handelt sich dabei um eine glomeruläre Filtration ohne Metabolisierung.

5. Gewebediffusion:

- Insgesamt mäßig.
- Bei Mitinjektion von Hyaluronidase raschere Resorption, höhere Blutspiegel (5) und bessere Gewebediffusion.

6. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis 10 - 30 % d. Serumkonzentr.

Liquor cerebrospinalis bei Entzündung
der Meningen 40 - 60 % d. Serumkonzentr.

- Gleiche Verhältnisse in den übrigen serösen Höhlen (nur bei Entzündungen nennenswerter Übertritt).

7. Schwangerschaft:

- Wegen der Gefahr der Ototoxizität grundsätzlich nur bei Resistenz gegen die anderen gebräuchlichen Tuberkulostatika anzuwenden.

Hierbei soll folgendermaßen vorgegangen werden:

Im I. Trimenon	bedingt erlaubt,
im 4. - 9. Monat	kontraindiziert,
in der letzten Woche	kontraindiziert.

8. p_H -Optimum der Viomycin-Wirksamkeit:

7,66- 8,5.

9. Interaktionen:

Keine bekannt.

G. Wirkungsmechanismus

Störung der Proteinsynthese.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Nach 4 Wochen Monotherapie Sekundärresistenz in etwa 30 % der noch positiven Fälle. Grundsätzlich wegen Resistenzbildung, aber auch wegen relativ schwacher Wirkung - im Vergleich zu den heute üblichen Standardtherapeutika - für Monotherapie, also auch für Chemoprophylaxe, abzulehnen.

b) Kombinationstherapie:

Nur bei Resistenz oder Intoleranz gegen andere zweitrangige Mittel in der Tripeltherapie zu verwenden.

c) Kombinationsmöglichkeiten:

Mit INH, EMB, PAS, RMP;

nicht kombinierbar mit: Streptomycin, Kanamycin, Capreomycin, wegen gleichgerichteter Neurotoxizität.

2. Dosierung:

a) Bei i.m. Gabe:

Täglich 1 - 2 g bei Erwachsenen,

täglich 30 - 50 mg/kg Körpergewicht bei Kindern.

- Bei 2 g tägliche Dosis auf zwei Gaben verteilen.

- Bei einem Gramm tägliche Dosis auf einmal verabreichen.

- Bei längerer Verabreichung als 2 - 3 Wochen folgende Dosierung:
wöchentlich 3mal 1 g oder
wöchentlich 2mal 2 g.

b) Bei lokaler Gabe:

intralumbal

15 mg - nur in Notfällen!

in seröse Höhlen - in abgegrenzte

Herde -

0,5 - 1 g.

c) bei i.v. Gabe:

Dauerinfusion:

1 g Viomycin in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung oder
in 5 %iger PAS-Lösung.

Infusionsdauer: ca. 2,5 Stunden bis 3 Stunden.

3. Handelsformen:

Ampullen zu 1 g - als Base.

4. Dauer der Behandlung:

4 - 8 Wochen.

5. Applikation:

i.m., i.v., lokal.

6. Kontraindikationen:

a) absolute:

- Schwere Nierenausscheidungsstörungen,
- Allergie gegen Viomycin,
- Empfindlichkeit der Erreger gegen Streptomycin, Capreomycin, Kanamycin.

Bei einer Bakterienresistenz gegen Viomycin sind dieselben meist auch gegen die genannten Tuberkulostatika resistent.

- Stärkere Vorschädigung des Nervus stat-acusticus.

b) relative:

- Gravidität.

7. Notwendige Kontrollen:

a) Vor der Behandlung:

- Prüfung der Nierenfunktion,
- Prüfung der Vestibularisfunktion,
- Prüfung der Cochlearisfunktion.

b) Während der Behandlung:

- Monatliche Audiometrie,
- monatliche Überprüfung der Vestibularisfunktion,
- monatlicher Harnstatus,
- Prüfung auf Harnstoff oder Creatinin im Serum,
- alle drei Monate Blutbildkontrolle.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

selten.

b) Sekundärresistenz:

Unter Monotherapie nach 4 Wochen in etwa 30 % der noch positiven Fälle.

c) Parallelresistenz:

- häufig reziprok mit Capreomycin,
- einseitig manchmal mit Streptomycin und Kanamycin.

K. Indikation

Wegen Toxizität, Parallelresistenz zu anderen Streptomyces-Antibiotika und relativer Wirkungsschwäche nur als Reservemittel an letzter Stelle einzusetzen.

I. Nebenwirkungen

a) Nierenschäden:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- Leichte reversible Nierenreizung mit: geringgradiger Albuminurie, Mikrohämaturie.	- Vermehrte Elektrolyt- ausscheidung von: - Calcium, - Kalium, - Chlorid. - Tetanie, - Ödeme, - Muskelschwäche, - EKG-Veränderungen.	- Schwere Nierenschädigung mit: - Albuminurie, - Leukozyturie, - Oligurie, - Störung der Phenolrot- Clearance, - Rest-N-Retention, - Hypertonie.

Schwere Nierenschädigung ist auch nach Absetzen der Therapie nicht immer voll reversibel.

b) Schädigung des VIII. Hirnnerven:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- Bes. für N.acusticus (etwa mit Kanamycin vergleichbar); 15 % aller behandel- ten Patienten.	Schädigung des N. vestibularis, (tritt rascher auf).	

b) Allergische Manifestationen:

- Bluteosinophilie,
- Hauterscheinungen urtikarieller Art,
- Drug fever,
- Konjunktivitis.

Häufiger als bei Streptomycin, jedoch mit Calcium und Antihistaminika meistens zu beheben.

c) Sonstige Erscheinungen:

häufig

manchmal

wenige Einzelfälle

- Kopfweh,
- Übelkeit,
- Hitzegefühl,
- Augenflimmern,
- Beklemmung,
- Vergeßlichkeit,
- Schädigungen der
Darmflora mit
Mykose.

- Schilddrüsenstörungen.

- lokale Schmerzen an
der Injektionsstelle
ab und zu mit lästigen
Gewebsindurationen

M. Bedeutung des Medikaments für die Tuberkulosetherapie

Zweitrangiges Tuberkulostatikum, das heute nur noch selten in der Kombinationstherapie bei Intoleranz und Resistenz gegen andere, wirksamere zweitrangige Mittel und in der Tripeltherapie bei Streptomycin-Intoleranz oder Resistenz zur Anwendung kommt. Eine Kombination mit Streptomycin, Kanamycin oder Capreomycin ist wegen der gleichgerichteten Neurotoxizität abzulehnen.

Literatur

- (1) Townley, R.W., Mull, R.P. and Schloz, C.R.:

Proc XIIth International Congress of pure and Applied Chemistrie
(New York City, Sept. 1951) p. 284.

- (2) Finlay, A.C., Hobby, G.L., Hochstein, F., Lees, T.M., Lenert, T.F., Means, J.A., P'an, S.Y., Regna, P.P., Routien, J.B., Sobin, B.A., Tate, K.B., Kane, J.H.:

Viomycin, a new antibiotic active against mykobakteria. Amer.
Rev. Tuberc. 63, 1 (1951).

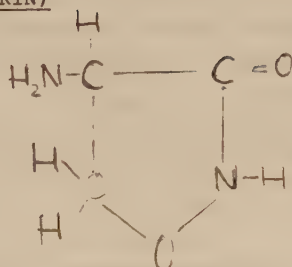
- (3) Hobby, G.L., Lenert, T.F., Donikian, M., Pikula, D.:
The activity of viomycin against mycobacterium tuberculosis
and other microorganisms in vitro and in vivo. Amer. Rev.
Tuberk. 63, 17 (1951).
- (4) Bartmann, K., Blisse, A., Zander, I.: Beitr. Klin. Tuberk.
115, 211 (1956).
- (5) Koch, J.:
Erfahrungen mit dem Tuberkulostatikum Vionactan-Panthothenat
mit eingeschränkter Nierenfunktion. Schweiz. Med. Wschr. 86,
413 (1956).
- (6) Kugel, E., Polz, E., Schmiedel, A.: Beitr. Klin. Tuberk. 131,
291 (1965).
- (7) Bartmann, K.: Antibiot. et Chemother. 16, 81 (1970).

CYCLOSERIN (D-CYCLOSERIN)

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

CS



2. Geschichte:

1955 H a r n e d R. und K r o p p E. entwickeln bei Commercial Solvents Corp. aus Kulturen von Streptomyces rchidaceus das Cycloserin (1, 2).

1958 L a R o c h e stellt dieses Antibiotikum synthetisch her (3, 4).

3. Handelsnamen:

D-CYCLOSERIN

Hoffmann-La Roche

CYCLOSERIN

Kabi, Lilly

CYCLOSERIN-B₆

Wander

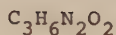
B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel:

D-4-Amino-3-isoxazolidinon

b) Summenformel:



3. Molekulargewicht:

102

3. Sonstiges:

- Herstellung von Cycloserin erfolgt entweder chemisch oder fermentativ.
- Cycloserin ist eine stabile Substanz.
- Cycloserin ist eine weiße, kristalline Substanz.
- Die Substanz reagiert schwach sauer und ist sehr gut wasserlöslich (10 %).
- Die Lösung ist allerdings in neutralem und saurem Milieu unbeständig, da der Ser-Ring an der C-N-Bindung leicht gesprengt und hydrolytisch zu Serin und Hydroxylamin gespalten wird (5, 6). Hydroxylamin zerfällt spontan weiter in Ammoniak, freien Sauerstoff und Wasser.

C. In-vitro-Ergebnisse

Auf Löwenstein-Jensen-Medium beträgt die wachstumshemmende Cycloserin-Konzentration für das *Mycobacterium tuberculosis* Typus humanus und Typus bovinus durchschnittlich 16 µg/ml.

Der tuberkulostatische Effekt des Cycloserins ist etwa 1/100 des INH-Effekts (7).

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

In-vivo ist je nach Tierspezies und Versuchsanordnung nur ein bescheidener tuberkulostatischer Effekt vorhanden (8, 9).

Cycloserin ist nicht wirksam bei der experimentellen Tuberkulose der üblichen Versuchstiere:

Maus

Meerschweinchen

Kaninchen

Grund: In den Organen dieser Tiere befindet sich ein Ferment, das den Cycloserin-Ring hydrolytisch spaltet.

Cycloserin ist jedoch beim Affen tuberkulostatisch wirksam (10).

Ebenfalls sieht man hier keine Latenzzeit bis zum Eintritt des tuberkulostatischen Effekts.

E. Antibakterielles Spectrum (in-vitro-Ergebnisse)

Entamoeba histolytica	+ + +
Mycobacterium tuberculosis	+ (+)
Bact. coli	+
Proteus vulgaris	(+)
Pyoceaneus	+
Aerobacter aerogenes	+
Diplococcus pneumoniae	+ +
Staphylokokken	(+)
Streptokokken	(+)

Eigentlich werden so ziemlich alle Bakterien von Cycloserin gehemmt, wenn auch bei höheren Konzentrationen erst. Anscheinend wird ein für alle Bakterien wichtiges Enzymsystem blockiert; z. B. auch:

atypische Mykobakterien	+ +,
Erreger der Psittakose	+,
Erreger der Lymphogranulomavvenereum	+,

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen erfolgt bei peroraler und parenteraler Verabreichung von Cycloserin rasche Resorption.

Maximaler Blutspiegel nach zwei Stunden.

2. Serumkonzentrationen:

nach 500 - 1000 mg oral:

nach 4 Stunden	10 - 15 mcg/ml,
nach 24 Stunden	0,5 - 0,6 mcg/ml (8, 11).

3. Verhalten im Organismus:

- Keine Bindung an Serumeiweiß,
- Halbwertszeit: etwa 12 Stunden,
- Hemmung der phagocytierten Tuberkelbakterien,
- Cycloserin ist durch Peritonealdialyse auswaschbar.
- Im tierischen Organismus (12):

Beim Kaninchen nach Gabe von 10 - 50 mg/kg Körpergewicht oral:

a) nach einer Stunde: im Blut: 10 mcg/ml,
 in Leber: 40 mcg/ml,
 in Lunge: 40 mcg/ml,
 in Niere: 10 mcg/ml;

b) nach vier Stunden: im Blut: 10 mcg/ml,
 in Leber: 80 mcg/ml,
 in Lunge: 60 mcg/ml,
 in Niere: 60 mcg/ml.

- Kinder resorbieren Cycloserin im allgemeinen rascher als die Erwachsenen.
- Dem Stoffwechsel des Menschen gegenüber verhält sich Cycloserin indifferent. Auch der Stoffwechsel des Diabetikers wird nicht beeinflusst.
- Bei wiederholter Gabe Gefahr der Kumulation.
- Etwa ein Drittel der eingenommenen Cycloserin-Dosis wird zu einem noch nicht genau bekannten Stoff abgebaut, der mit Nitroprussidnatrium nachzuweisen ist (13).

4. Gewebediffusion:

Gute Diffusion in die Gewebe.

5. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis	50 - 80 % d. Serumwerte,
Pleuraflüssigkeit	50 - 100 % d. Serumwerte,
Peritonealflüssigkeit	50 - 100 % d. Serumwerte,
Muttermilch	50 - 100 % d. Serumwerte.

Verteilung im gesamten Körperwasser.

6. Ausscheidung:

40 - 65 % werden renal unverändert ausgeschieden, der Rest auf noch unbekannte Weise (vielleicht ähnlich wie im Tierexperiment bei Kaninchen) inaktiviert oder abgebaut.

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist beim Menschen langsamer als bei den meisten Versuchstieren und individuell verschieden (14, 11, 12, 15).

- Nach 12 Stunden sind 50 % der verabreichten Dosis ausgeschieden.
- Nach 17 Stunden sind 65 % der verabreichten Dosis ausgeschieden.
- Nach 24 Stunden sind 98,7 % d.verabreichten Dosis ausgeschieden.

Nach 48 Stunden ist noch eine Konzentration von:

10 - 12 gamma/ml nachweisbar im Urin.

In geringem Maße Ausscheidung im Sputum und in der Galle (11, 12).

7. p_H -Optimum der Cycloserin-Wirksamkeit:

6,5 - 7,0.

8. Schwangerschaft

Die Konzentration im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser sind annähernd gleich dem Spiegel im mütterlichen Blut.

Da Cycloserin doch eine erhebliche Wirkung auf das ZNS ausübt und eine Schwangerschaft durchaus eine Disposition für ZNS-Alterationen darstellt, soll man auf die Verabreichung dieses Präparates während der Schwangerschaft verzichten. Über Fruchtschädigungen ist bis jetzt nichts bekannt.

9. Interaktionen:

D-Alanin wirkt antagonistisch.

G. Wirkungsmechanismus

Störung der Zellwandsynthese durch Hemmung der Alaninracemase (dieses Enzym besorgt die Veränderung vom L-Alanin zum D-Alanin) und der D-Alaninsynthetase.

Cycloserin hemmt also durch kompetitives Eingreifen den Einbau des D-Alanins in die Mukopeptide der Bakterienzellwand.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Wegen geringer Wirksamkeit und doch hoher Dosierung ist Monotherapie grundsätzlich für Cycloserin abzulehnen. Ebenfalls wird die Heranzüchtung Cycloserinresistenter Stämme gefördert.

b) Kombinationstherapie:

Bei Cycloserin Therapie der Wahl. Da Tuberkulostatikum der Reserve soll Cycloserin erst bei Versagen anderer Tuberkulostatika eingesetzt werden.

c) Kombinationsmöglichkeit:

Praktisch mit allen anderen Tuberkulostatika.

2. Dosierung:

0,75 - 1 g täglich für Erwachsene,

20 mg/kg Körpergewicht für Kinder, verteilt auf drei bis vier Einzelgaben während der Mahlzeit.

Lokale Anwendung als Aerosol und zu Spülungen und Instillationen in 2 - 5 %iger Lösung.

3. Handelsformen:

Tabletten zu 0,25 g.

4. Dauer der Behandlung:

3 - 4 Monate.

5. Applikation:

Vorzugsweise oral (gute Resorption).

6. Kontraindikation:

a) absolute:

Niereninsuffizienz,

Epilepsie,

früher durchgemachte Psychose.

b) relative:

Alkoholismus,

Cerebralsklerose.

7. Notwendige Kontrollen:

Alle drei Monate: Blutbild und Harnstatus.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

tritt selten auf.

Unter Monotherapie keine sehr rasche Resistenzbildung. Wirkungseinbuße bei Anstieg der minimalen Hemmkonzentration auf das 1,5- bis 2fache.

b) Sekundärresistenz:

Keine Parallelresistenz.

K. Indikation

Wegen der schwachen Wirksamkeit therapeutischer Dosen, die durch die Toxizität begrenzt sind, kommt Cycloserin nur zur Therapie von Mykobakterien in Betracht, bei Tuberkulose als Reservemittel, das mit Pyrazinamid hinter INH, SM, Rifampicin, EMB, Ethionamid/Prothionamid, Capreomycin, Paraaminosalicylsäure einzustufen ist.

Bei Erkrankungen durch atypische Mykobakterien muß man öfter auf Cycloserin zurückgreifen.

L. Nebenwirkungen

1. Störungen des ZNS

a) neurologische Symptomatik:

häufig

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- leichte Benommenheit
- Konzentrationsschwäche
- Müdigkeit
- Störung des Gedächtnisses
- unkoordinierte Bewegungen der Extremitäten

manchmal

- Mit Bewußtlosigkeit einhergehende epileptiforme Anfälle. (Begünstigt durch Alkohol.)
- Anfälle vom Jackson-Typ (bevorzugt bei Psycholabilen und Cerebralsklerotikern).
(Das EEG ist bei dieser Cycloserin-Epilepsie uncharakteristisch.)

wenige Einzelfälle

- Intentionstremor
- Absenzen
- Hemiplegien
- Sprachstörungen

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- fibrilläre Muskelzuckungen	- schmerzhafte klonische Krämpfe in den Extremitäten	
- Dysarthrie	- Parästhesien	
- Ohrensausen	- Akkomodationsstörungen	
	- Doppeltsehen	

b) psychopathologische Veränderungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- mittelgradige Persönlichkeitsveränderung:	
	- gesteigerte Reizbarkeit	
	- Aufsässigkeit	
	- gesteigertes Mißtrauen	
	- Euphorie	
	- psychomotorische Unruhe	
	- Spottlust	
	- krankhafter Bewegungsdrang	
	- geringes Schlafbedürfnis	- manisches Zustandsbild kann umschlagen in ein Stadium schläfriger Lethargie.
		- tiefe Depression
		- Suizidgefahr

c) psychotische Veränderungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- Desorientiertheit		
- Verwirrtheit	- paranoide Delirien	- optische und akustische Halluzinationen
	- Todesangst	- schizophrene Schübe

2. Gastrointestinale Störungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
		- Anorexie
		- Obstipation
	- Übelkeit	
	- Erbrechen	
	- Inappetenz	

3. Nebenwirkungen allgemeiner Art:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
- Initiales Fieber (drug fever, oft bis zu 40° C)		
	- Durstgefühl	
		- Herzstechen
		- Ikterus
	- Leukopenien (bis zu 1500)	
	- Lymphozytose	
	- Monozytose	
		- Aneosinophilie
	- Verlängerung der Prothrombinzeit	
		- Verminderung der os- motischen Leukozyten- resistenz
		- ACTH-ähnliche Effekte
		- Dämpfung der Schild- drüsenfunktion
		- Vit B ₁₂ -Senkung im Blut.
	- Allergien:	
	flüchtige, harmlose Haut- und Schleim- hautveränderung	

Literatur

- (1) Harnes, P., Hidy, J., Kropp, E. und Baw, L.: Antib. Chemoth. 5, 201 (1955).
- (2) Harris, A., Ruger, M., Reagan, M.A., Wolf, F.J., Peck, L., Wollick, H. und Woodruff, H.B.: Antib. Chemoth. 5, 183 (1955).
- (3) Fust, B.: Tub. Arzt 11, 769 (1957).
- (4) Moretti, E., Costa, G., und Dallorso, E.: Lotta c. Tub. 28, 823 (1958).
- (5) Büchi, J.: Schweiz. Apoth. Ztg.: 94, 149 (1956).
- (6) Cattaneo, C.: Lotta c. Tub. 29, 425 (1959).
- (7) Freerksen, E., Böhnicke, R. und Lisboa, B.: Tub. Arzt 12, 39 (1958).
- (8) Fust, B.: D-Cycloserin. Medizinische 12, 470 (1958).
- (9) Fust, B.:
Resistenzentwicklung, Sputumkonversion und Reversibilität der Resistenz unter D-Cycloserin, in: Neue Tuberkulostatikaresistenz von Tuberkelbakterien, Hrsg.: Walter A.M., Tuberk.-Bücherei, G. Thieme, Stuttgart 1958.
- (10) Maillard, J.-M.: Les tuberculostatiques. Schweiz. Apoth. Ztg. 105, 253 (1967).
- (11) Morton, R.F., McKenna, M.H., Charles, E.:
Studies on the absorption, diffusion and excretion of cycloserin. Antibiot. Ann. (1955/56).
- (12) Nair, K.G., Epstein, I.G., Baron, H., Mulinos, M.G.:
Absorption, distribution and excretion of cycloserin in man. Antibiot. Ann. (1955/56).
- (13) Frankl, J., Vázsonyi, Z.:
Beiträge zur dermatologischen Anwendung des Cycloserins. T. Tuberk. 124, 49 (1965).

- (14) Conzelman, G.M.:
The physiologic disposition of cycloserin in the human subjekt.
Amer. Rev. Tuberc. 74, 739 (1956).
- (15) Renzetti, A.D., Wright, K.W., Edling, J.H., Bunn, P.:
Clinical, bacteriological and pharmacological observations
upon cycloserine. Am. Tuberc. 74, 128 (1956).
- (16) Burger, M.:
Über den Wirkungsmechanismus der Antibiotika. Schweiz. med.
Wschr. 96, 1 (1966).

PYRAZINAMID

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

PZA.

2. Geschichte:

1949 von K u s h n e r entdeckt als Abkömmling des Nicotylamids (1).

1953 Ergebnisse tierexperimenteller Erprobung (2).

3. Handelsnamen:

PYRAZINAMID

Krugmann

PYRAFAT

Fatol

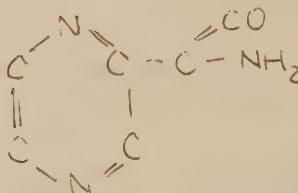
ALDINAMID

Cyanamid (USA)

B. Chemie

1. Formel:

a) Strukturformel:



Pyrazincarbonsäureamid

b) Summenformel:



2. Molekulargewicht:

123,1

3. Sonstiges:

- Nahe Verwandtschaft mit Isonicotinsäurehydrazid.
- Hohe Wirksamkeit in saurem Milieu bei pH-Werten zwischen 4,5 - 5,5.

C. In-vitro-Ergebnisse

In-vitro ist die minimale Hemmkonzentration sehr hoch, sie liegt bei: 100 - 1000 gamma/ml.

- In Löwenstein-Jensen-Medium mit p_H^5 ist die MIC 128 - 256 gamma/ml.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

In vivo kann man - im Gegensatz zu den in-vitro-Ergebnissen - aber schon mit den therapeutisch zumutbaren Höchstdosen von 3,0 g täglich (maximale Serumkonzentration von 50 gamma/ml) eindeutige tuberkulostatische Aktivität nachweisen. Das liegt daran, daß die tuberkulostatische Aktivität im saueren Bereich erheblich zunimmt.

Beispiel:

Bei einem Stamm sind zur Wachstumshemmung bei p_H 7,0	150	/ml nötig.
Beim gleichen Stamm sind zur Wachstumsh. bei p_H 6,0	50	/ml nötig.
Beim gleichen Stamm sind zur Wachstumsh. bei p_H 5,0	15	/ml nötig.

In ischämischen, käsigen Herden ist das p_H immer nach der saueren Seite verschoben, so daß die in vivo erreichbaren Konzentrationen in diesen Herden bakteriostatisch wirksam werden können (5, 6).

- Versuche an Ratten, Mäusen und Hunden zeigen, daß erst ab 500 mg/kg Körpergewicht eindeutige toxische Veränderungen an der Leber zu beobachten sind.

E. Antibakterielles Spektrum

Mykobakterium tuberculosis, typus humanus	+ + (+).
Mykobakterium tuberculosis, typus bovinus	((+)).
Mykobakterium kansasii	+ (+).

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

Maximaler Blutspiegel nach 1 - 2 Stunden, also rasche Absorption.

2. Serumeiweißbindung:

bei 1 g Gabe oral:

nach 1 1/2 Stunden	40 mcg/ml,
nach 12 Stunden	25 mcg/ml,
nach 15 Stunden	10 mcg/ml.

3. Verhalten im Organismus:

- Serumeiweißbindung: 50 %.
- Halbwertszeit: 8 1/2 Stunden.
- Wirkung auch auf phagozytierte Tuberkelbakterien.
- Gefahr der Kumulation.
- Im Serum sind etwa 60 % als unverändertes Pyrazinamid und 40 % als inaktive Metaboliten enthalten.

4. Ausscheidung:

Weitgehend über die Niere, teilweise als inaktive Pyrazinolylsäure.

5. Gewebediffusion:

Relativ gute Verteilung im gesamten Körperwasser und gute Gewebediffusion.

6. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis 60 - 80 %.
Ähnliche Konzentrationen auch in den übrigen serösen Höhlen.

7. Schwangerschaft:

- Da bis heute keinerlei schädigende Wirkungen auf den Fötus beschrieben wurden, kann man sagen, daß Pyrazinamid zu den Tuberkulostatika gehört, das in der Schwangerschaft gegeben werden kann.

Cave: Leber- und Nierenschädigungen.

8. p_H -Optimum der Pyrazinamid-Wirksamkeit:

4,5 - 5,5.

9. Interaktionen:

Pyrazinamid konkurriert mit der Harnsäure um die renale Ausscheidung. Abbruch der Therapie wegen Nebenerscheinungen in 6 - 10 %.

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Bei Monotherapie sehr schnell Auftauchen von resistenten Stämmen. Heute muß eine Pyrazin-Monotherapie abgelehnt werden.

b) Kombinationstherapie:

Wegen der Gefahr schwerer hepatotoxischer Nebenwirkung nur selten zur Kombinationstherapie verwandt. Man kann dieses Präparat eventuell als "Sprinter" einsetzen, in Kombination mit INH, besonders in der Initialbehandlung bei noch nicht vorbehandelten Patienten.

c) Kombinationsmöglichkeiten:

INH, Ethambutol, PAS, Streptomycin, Rifampicin, Capreomycin.

2. Dosierung:

Nur orale Gabe:

30 - 35 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen (= 1,5 - 2,5 g).

30 mg/kg Körpergewicht bei Kindern.

Die Tagesdosis soll auf 3 Einzeldosen verteilt werden.

3. Handelsformen:

Tabletten zu 0,5 g.

4. Dauer der Behandlung:

2 - 3 Monate; jedoch sofortiger Abbruch, wenn sich Anzeichen einer toxischen Leberschädigung ankündigen. Vorboten können sein:

Übelkeit, Appetitlosigkeit.

5. Applikation:

Nur oral.

6. Kontraindikation:

a) absolute:

- akute Hepatitis,
- Allergie gegen Pyrāzinamid.

b) relative:

- chronischer Leberschaden,
- Nierenausscheidungsstörungen,
- Harnsäuregicht.

7. Notwendige Kontrollen:

a) vor der Behandlung:

- Prüfung der Leberfunktion,
- Prüfung der Nierenfunktion.

b) während der Behandlung:

- monatliche Leberfunktionsprüfung,
- alle Monate Blutbildkontrolle,
- alle Monate Harnstatus.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

ist selten.

b) Sekundärresistenz:

Unter Monotherapie sehr rasch.

K. Indikation

Dosierung durch Toxizität begrenzt, daher kann man nur eine schwache Wirkung erzielen. Pyrazinamid gehört zu den Reservemitteln. Verwendet also nur in der Klinik bei therapieresistenter Tuberkulose.

L. Nebenwirkungen

a) Hepatotoxizität

häufig

manchmal

wenige Einzelfälle

Bei früherer Dosierung:

60 - 70 mg/kg KG

hohe Rate an Leberschäden

ca. 1 % Todesfälle.

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
Bei heutiger Dosierung: 30 - 35 mg/kg KG tauchen Leberschäden nur noch in 2 - 3 % der Fälle auf (3, 4).		

c) Sonstige Nebenwirkungen:

<u>häufig</u>	<u>manchmal</u>	<u>wenige Einzelfälle</u>
	- rötlich-gelbe Verfärbung der belichteten Hautpartien (meist reversibel)	
	- Uricämie,	
	- Gichtbeschwerden,	
	- Magen-Darm-Störungen.	
		- allergische Reaktionen,
		- Störungen des ZNS:
		- periphere Neuritis,
		- Schwindel,
		- Kopfschmerzen.
		Hormonale Störungen:
		- Schilddrüsenstörung,
		- Störung des Kohlehydrat-Stoffwechsels.

M. Die Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Nur mäßig wirksames Tuberkulostatikum der Reserve mit der Gefahr schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen.

Literatur

- (1) Freerksen, E., und Rosenfeld, M.: Tuberk.-Arzt 11, 442 (1957).
- (2) Schwartz, W.S., Moyer, W.S. and R.E.: Amer. Rev. Tuberc. 70, 413 (1954).

- (3) US Public Health Service Tuberculosis Therapie Trial: Amer. Rev. resp. Dis. 80, 371 (1959).
- (4) Kropp, R., Hess, W., Jungbluth, H.: Prax. Pneumol. 22, 113 (1968).
- (5) Stottmeier, D.: Beitr. Klin. Tuberk. 129, 106 (1964).
- (6) Freerksen, E., Bönicke, R., Rosenfeld, M.: Arzneimittel-Forsch. 13, 722 (1963).

KANAMYCIN

A. Allgemeines

1. Abkürzungen:

KM

2. Geschichte:

1957 U m e z a w a gewinnt aus *Streptomyces kanamyceticus* Streptomycin (1).

1957 K a n a i und Mitarbeiter veröffentlichen die ersten Ergebnisse von Kulturversuchen mit Kanamycin, in denen von Hemmkonzentrationen bei Mykobakterien berichtet wird.

3. Handelsnamen:

KANAMYTREX

Boehringer/Ingelheim

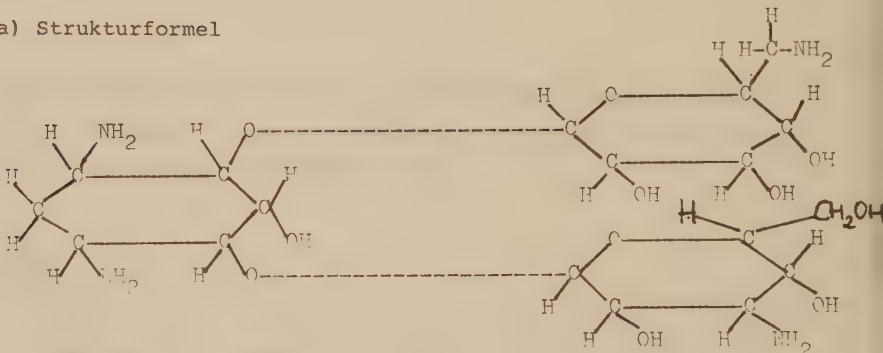
KANAMYCIN

Grünenthal

B. Chemie

1. Formel:

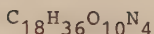
a) Strukturformel



1,3-Diamino-4,5,6-trihydrocyclohexan

2 Aminosucker

b) Summenformel:



3. Sonstiges:

- Kanamycinsulfat ist leicht wasserlöslich.
- Es ist in einem p_H von 2 - 11 stabil.
- Kanamycinsulfat kann sterilisiert und ohne Wirkungsverlust 30 Min. gekocht werden.

C. In-vitro-Ergebnisse

- Die tuberkulostatische Wirkung in vitro ist stark vom Nährmedium abhängig (aber eindeutig) (2, 3).
- Die Minimalkonzentration für Bakteriostase humaner Tuberkelbakterien beträgt zwischen 2,5 und 10 gamma/ml, (4, 5).
- Für Bakterizidie ist die Konzentration nur wenig höher.
- Das Wirkungsspektrum erstreckt sich auf mehrere grampositive und gramnegative Erreger.
- Von Bedeutung ist, daß es auch auf Staphylokokken wirkt, die gegen viele andere Antibiotika resistent sind.
- *Proteus vulgaris* und *Aerobacter aerogenes* (häufige Erreger bei Harnwegsinfektionen) werden ebenfalls von Kanamycin gehemmt.

D. Tierexperimentelle Ergebnisse

- Beim Tier ist der tuberkulostatische Effekt größer als bei der PAS.
- Manche Autoren geben eine gleich große Wirkung wie Streptomycin an. Es ist aber heute sicher, daß Kanamycin schwächer wirkt als Streptomycin.

E. Antibakterielles Spektrum

Staphylococcus pyogenes, var. aureus	+ + + +
Eschericia coli	+ (+)
Proteus	+ (+)
Pseudomonas aeruginosa	+ (+)
Alcaligenes faecalis	+ + +
Streptococcus faecalis	+ (+)
Streptococcus haemolyticus	+
Streptococcus pyogenes	+
Diplococcus pneumoniae	+ + + +
Aerobacter aerogenes	+ + +
Bacillus anthracis	+ + + (+)
Bacillus subtilis	+ + + +
Mycobakterium phlei	+ + + (+)
Mycobakterium tuberculosis	+ + +
Brucella bronchiseptica	+ + +
Brucella melitensis	+ + + +
Salmonella enteritidis	+ + +
Salmonella paratyphi A	+ + +
Salmonella paratyphi B	+ +
Salmonella schotmülleri	+ + +
Salmonella thyphosa	+ + +
Clostridium wechii	(+)
Corynebacterium diphtheriae	+ + + +
Neisseria (species)	+ + + (+)
Gaffkya tetragena	+ + + +
Sarcina lueta	+ +
Klebsiella pneumoniae	+ + + +
Shigella dysenteriae	+ + +
Shigella flexneri	+ +
Shigella paradysenteriae	+ + +
Shigella sonnei	+ + +
Aspergillus niger	((+))
Candida albicans	((+))
Streptomyces griseus	+ + + +

F. Pharmakokinetik

1. Resorption:

- Sie erfolgt bei parenteraler Verabreichung rasch.
- Vom Darm aus erfolgt keine Resorption (6). Jedoch bei *Vibrio cholerae* orale Gabe wirksam.

2. Serumkonzentrationen:

bei 1 g i.m. Kanamycin:

nach 1 - 2 Stunden	30 mcg/ml	Spitzenkonzentration
nach 6 Stunden	10 mcg/ml	
nach 8 Stunden	8 mcg/ml	
nach 12 Stunden	1 - 5 mcg/ml	

3. Verhalten im Organismus:

- Keine Bindung an Serumweiß
- Kanamycin ist gut dialysierbar.
- Halbwertszeit ist 2 1/2 Std.
- Kumulationsgefahr.

4. Ausscheidung:

- Sie erfolgt durch die Niere vorwiegend glomerulär, jedoch nur sehr langsam (50 - 90 % der Dosis in 24 Stunden).
- Geringfügige Ausscheidung über die Galle (im Gallensaft etwa 50 % der Serumkonzentration).

5. Gewebediffusion:

Rasche Verteilung im extracellulären Raum und in den Körperflüssigkeiten.

6. Gängigkeit in die Körperflüssigkeiten:

Liquor cerebrospinalis

nur in Spuren.

Liquor cerebrospinalis bei Entzündungen der
Meningen

bis 50 % der Serum-
konzentration.

Fast in allen Körperflüssigkeiten

bis zu 50 %.

Nabelschnurblut

bis zu 100 %.

7. Schwangerschaft:

Da die Kanamycinkonzentration in der Frucht praktisch gleich groß ist wie bei der Mutter, bedeutet die Gravidität doch eine Kontraindikation für die Anwendung von Kanamycin. Gefahr der Ototoxizität.

8. p_H -Optimum der Kanamycin-Wirksamkeit:

pH 6,7 - 8.

9. Interaktionen:

- Synergismus zwischen Kanamycin und β -Lactamantibiotika (7, 8).
- Antagonismus durch:
Phosphat, Citrat, Chlorid, Magnesium, Liquoid, Anaerobiose.
- Alkalisierung des Harns verstärkt die Wirkung bei Harnwegsinfektionen.

G. Wirkungsmechanismen

Kanamycin stört die Proteinsynthese durch Fehlablesung des Codons. Das Präparat wirkt also - ähnlich wie Streptomycin - bei der Proteinsynthese auf der Stufe der Ribosomen (9).

H. Anwendung

1. Verabreichung in der Klinik:

a) Monotherapie:

Verschiedene Ergebnisse bei Monotherapie:

Autoren		Zahl der Fälle	Behandlungsergebnis
Weis und Mitarbeiter	1958/59	3	sehr mäßig
Brouet und Mitarbeiter	1959	19	befriedigend
Mariani und Mitarbeiter	1960	10	mäßig
Simpson und Mitarbeiter	1960	7	mäßig
Kuntz	1961	2	mäßig
Radenbach und Mitarb.	1962	4	mäßig

Diese frühen Arbeiten zeigen ein Ergebnis, das heute noch die gleiche Gültigkeit besitzt.

b) Kombinationstherapie:

Da eine Kombinationstherapie heute mit Kanamycin kaum noch angeordnet wird, soll hier nur darauf hingewiesen werden, daß dieses Präparat eigentlich nur noch bei urologischen tuberkulösen Erkrankungen eingesetzt wird.

c) Kombinationsmöglichkeiten:

Eine Kanamycin-Resistenz zieht auch eine Streptomycin-Resistenz und eine Capreomycinresistenz nach sich.

Deshalb ist für die Anwendung folgende Reihenfolge wichtig:

1. Streptomycin (resistente Erreger sind i. d. R. gegenüber CM, KM, VM noch sensibel),
2. Capreomycin (resistente Erreger sind i. d. R. gegenüber KM und VM noch sensibel),
3. Kanamycin (resistente Erreger sind i. d. R. gegenüber VM noch sensibel),
4. Viomycin (resistente Erreger sind gegenüber KM noch empfindlich).

Kombination mit INH, EMB, PAS und Rifampicin möglich.

2. Dosierung:

a) bei i.m. Gabe:

15 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen,
15 mg/kg Körpergewicht bei Kindern,
möglichst in 2 - 3 Einzeldosen verteilt.

- Nur bei Lebensgefahr und unter Risiko schwerer Hörschäden darf die Tagesdosis verdoppelt werden.
- Wenn überhaupt, soll es bei der Tuberkulosebehandlung nur intermittierend verwendet werden: 3- bis 4mal wöchentlich 1 g.

b) bei i.v. Gabe:

(meist - wenn überhaupt - Dauertropf)

Dauerinfusion mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml.

Diese Infusion soll so laufen, daß 4 ml/min nicht überschritten wird.

c) bei intralumbaler Gabe:

Nur bei vitaler Indikation!

Dosis: 12,5 mg bei Erwachsenen,
2,5 mg bei Kindern.

Konzentration: 0,5 - 2,5 mg/ml.

d) bei lokaler Gabe:

Injektionen in seröse Höhlen mit ca. 0,5 - 1 g,

Konzentration: 2,5 mg/ml,

Anwendung am Auge: Tropfen und Salbe.

e) orale Gabe:

Bei Darminfektionen: Tagesdosis von 4 - 8 g bei Erwachsenen,
Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht bei
Kindern.

3. Handelsformen:

Als Sulfat in spritzfertigen Lösungen.

4. Dauer der Behandlung:

4 - 8 Wochen.

5. Applikation:

In der Regel i.m..

6. Kontraindikation:

a) absolute:

Allergie gegen Kanamycin;

Empfindlichkeit der Erreger für: Streptomycin (nicht immer),

Capreomycin;

Vorschädigung des VIII.Hirnnerven.

b) relative:

Ausscheidungsstörungen (bei Niereninsuffizienz);

Kleinkindesalter, solange Kontrolle des Gehörs unzuverlässig;

Gravidität.

7. Notwendige Kontrollen:

Vor Behandlung:

- Prüfung von Gehör,
- Prüfung der Gleichgewichtsorgane,
- Prüfung der Nierenfunktion,
- Untersuchung auf Schwangerschaft.

Während der Behandlung:

- Kontrolle von Harnstatus,
- Kontrolle von Serum-Kreatinin,
- alle drei Monate Blutbildkontrolle.

I. Resistenz

a) Primärresistenz:

Sehr selten.

b) Sekundärresistenz:

- Entwickelt sich sehr rasch unter Monotherapie;
nach zwei Monaten bei 50 % der noch positiven Fälle.
- Wirkungseinbußen, wenn die minimale Hemmkonzentration auf das
1 1/2- bis 2fache angestiegen ist.

c) Parallelresistenz:

Die Kanamycinresistenz ist begleitet von Resistenz gegen:
Streptomycin und Canamycin.

Nicht gegen Viomycin.

K. Indikation

Bei der Tuberkulose Reservemittel.

Kanamycin kommt nur selten in der Kombinationstherapie bei Resistenz oder Unverträglichkeit von SM und INH und anderen wertvollen zweitrangigen Tuberkulostatika zur Anwendung.

L. Nebenwirkungen:

häufig

Ototoxizität:

- Hörverlust (beginnend
mit den hohen Frequenzen)

manchmal

- Gleichgewichts-
störungen
(bes. bei Nierenaus-
scheidungsstörungen
beobachtet)

wenige Einzelfälle

häufig

manchmal

wenige Einzelfälle

Nephrotoxizität:

- Tubulusschädigungen,
 - Proteinurie,
 - Ausscheidung von Zellen,
- (Schädigung ist meist reversibel)

- Retention von harnpflichtigen Substanzen

Allergische Reaktionen

Hautreaktionen

- Eosinophilie (20 %)

- Pruritus
- Exantheme
- anaphylaktische Zustände

Neurologische Erscheinungen:

- Parästhesien
- Ruhelosigkeit
- Kopfschmerzen
- Sehstörungen

- Störungen des N. glossopharyngeus,
- Depressionen

Neuromuskuläre Blockade:

nur nach rascher i.v. Gabe
in Kombination

mit anderen Mitteln, die
einen Curareffekt haben

Antidot: Calciumgluconat
Neostigmin

- Schmerzen an der Einstichstelle

- Schädigung der Darmflora.

M. Bedeutung des Medikaments in der Tuberkulosebehandlung

Kanamycin kommt nur selten in der Kombinationstherapie bei Resistenz oder Unverträglichkeit anderer wertvoller zweitrangiger Tuberkulostatika zur Anwendung.

Literatur

- (1) Takeuchi, T., Hikiji, T., Nitta, K., Yamazake, S., Abe, S., Takayama, H., Umezawa, H.:
Biological studies on kanamycin. J. Antibiot. (Tokyo) 10, 107 (1957).
- (2) Dickinson, H.L., Tisch, D.E.:
Apreliminary report upon the pharmacology of kanamycin. Trans. Vet. Admin. 17th Conf. Chemother. Tuberc. Febr. 1958 p. 391.
- (3) Kluyskens, P., van Lindt, P.:
Lassen sich die toxischen Nebenwirkungen des Dihydrostreptomycins vermindern? Acta oto-rhinollaryng. 7, 371 (1953).
- (4) Patnode, A.R., Hudgins, C.P.:
Effect of kanamycin on mycobakterium tuberculosis in vitro. Amer. Rev. Tuberc. 78, 138 (1958).
- (5) Steenken, W., jr., Montalbaine, T., Thurston:
The antituberculous activity of kanamycin in vitro and in the experiment animal (guinea pig). Trans. Vet. Admin. 17th Conf. Chemother. Tuberc. Febr. 1958, p. 336.
- (6) Wright, K.W., Renzetti, A., Lunn, J., Bunn, P.:
Observations on the administration of kanamycin to patients with tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 79, 72 (1959).
- (7) Bulger, R.J., Roosen-Runge, U.: Amer. J. med. Sci. 258, 7 (1969).
- (8) Standiford, H.D., de Maine, J. B., Kirby, W.M.M.: Arch. intern. Med. 126, 255 (1970).
- (9) Maillard, J.-M.: Les tuberculostatiques Schweiz. Apoth.-Ztg. 105, 322 (1965).

C. LITERATURSAMMLUNG

1. Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter allgemein.
2. Über die Anwendung der einzelnen Tuberkulostatika in der Pädiatrie
3. Kombinationstherapie der Tuberkulose in der Pädiatrie

1. Chemotherapie allgemein

- 1) Aho, K., et al.: Incidence of primarily resistant tubercle bacilli in Finland. Difference in child and adult series. Acta Tuberc.Scand. 42, 214-21 (1962).
- 2) Albrecht, K.F.: Diagnosis and clinical aspects of urogenital tuberculosis. Urologe 1, 22-30, Apr (1962).
- 3) Bethenod, M., et al.: Tuberculous primary infection of children in the last 10 years. Pediatrie 17, 770-7 (1962).
- 4) Beveridge, J.: Urinary tract infection in childhood. Med.J.Aust. 49, 417 (1962).
- 5) Bisiarina, V.P., et al.: Dynamics of tuberculosis morbidity and infectiousness in young children. Probl.Tuberk. 40(8), 3-6 (1962).
- 6) Böszormenyi, M.: On corticosteroid therapy in tuberculosis. Ther.Hung. 9, 3-8 (1961).
- 7) Brokman, H., et al.: Prolonged intravenous administration of novocaine in tuberculous meningoencephylitis. Gruzlica 30, 909 (1962).
- 8) Bruhat, G., et al.: Some aspects of primary infections examined at the Control Medical de la Securedé Societé de la Region du Massif Central since 1956. Pediatrie 17, 764-70 (1962).
- 9) Bulgarelli, R., et al.: The effect of corticosteroid treatment on various clinical pictures of primary infantile tuberculosis, in relation to their pathogenic substrate. Minerva Pediat. 14, 1487 (1962).
- 10) Cabernard, L.: Modern treatment of pulmonary tuberculosis. Praxis 51, 1219-21, (1962), also 1217-8 (Rom).
- 11) Calcanis, A.: In vitro studies of variations in the morphology and staining properties of tubercle bacilli under the influence of tuberculostatic agents. Tuberkulosearzt 16: 751-60, (1962).
- 12) Chwalibogowski, A., et al.: Clinical aspects of tuberculous meningoencephalitis. Gruzlica 30, 901-7 (1962).
- 13) Cuccia, D.: Considerations on a case of asymptomatic hyperplastic tuberculosis of the cecum as an incidental finding during an appendectomy for typical acute appendicitis. Recovery following medical treatment. Riv.Path.Clin.17, 732-45 (1962).
- 14) Del Principe, A., et al.: New aspects of primary tuberculosis in childhood. Pediatrie 17, 835-41 (1962).
- 15) Efimova, A.A.: Intracutaneous method of specific prevention of tuberculosis in newborns and infants. Vop.Okhr.Materin.Dets. 7, 7-21 (1962).
- 16) Fradkin, V.A.: The reaction of neutrophil blood cells as an indication of infectious and drug allergy. Allerg.Asthma (Leipzig) 8, 187-95 (1962).
- 17) Frostad, S.: A case of primary tuberculosis with 5 subsequent lymph node perforations during 21 months. Acta Tuberc.Scand. 42, 109 (1962).

- 18) Gerbeaux, J., et al.: Data relative to methods of the antituberculosis campaign among children and adolescents in France. *Pediatric* 17, 735-55 (1962).
- 19) Gerbeaux, J., et al.: Tuberculous primary infection of children with resistant bacilli during the years 1957-1960. *Rev.Tuberc. (Paris)* 26, 434-68, (1962).
- 20) Gerbeaux, J., et al.: Indications and contra-indications of synthetic corticoids in the treatment of pulmonary lymphnode tuberculosis in children. *Rev.Tuberc. (Paris)* 26, 844-66 (1962).
- 21) Garcia-Herrera, E.: Adolescence and pulmonary tuberculosis. *Medicina (Mex)* 42, 394-400 (1962).
- 22) Jancik, E.: The treatment of patients harbouring tubercle bacilli resistant to INH, Streptomycin and PAS. *Rev.Czech.Med.* 8, 200 (1962).
- 23) Kaplan, M., et al.: Primary resistance of tubercle bacilli isolated in children. *Presse Med.* 70, 2632-4 (1962).
- 24) Kazanek, I.: Relapses in tuberculous encephalitis and meningoencephalitis. *Gruzlica* 30, 565 (1962).
- 25) Kolesnikova, V.P.: Data on tuberculosis infection in children and adolescents vaccinated and revaccinated against tuberculosis. *Vop.Okhr.Materin.Dets.* 7, 15 (1962).
- 26) Kosińska, B., et al.: Cases of multiple recurrences of tuberculosis meningoencephalitis in the light of psychological observation. *Gruzlica* 30, 939 (1962).
- 27) Krengauz, M.E.: Effectiveness of chemotherapy in local forms of tuberculosis of the lungs in infants in polyclinical conditions and at home. *Vop.Okhr.Materin.Dets.* 7: 40 (1962).
- 28) Lotte, A., et al.: Remarks on the epidemiology of tuberculosis and antituberculosis campaign in France. *Pediatric* 17, 723 (1962).
- 29) Margolisowa, A., et al.: Relapses of lymph-node-pulmonary tuberculosis in children during institutional therapy. *Gruzlica* 30, 569 (1962).
- 30) Martin, P.: Remarks on the development of tuberculosis morbidity based on 12 years' activity in preventoria and 1000 cases of primary bacillosis in children. *Pediatric* 17, 803 (1962).
- 31) Meyer, B., et al.: Prognosis and treatment of tuberculosis in infants. *Sem.Ther.* 38, 812 (1962).
- 32) Monnet, P., et al.: Survey on the incidence of intestinal tuberculous primary infection in children. *Arch.Franc.Pediat.* 19, 1267 (1962).

- 33) Mosolygo, D.: The fight against tuberculosis in childhood in Hungary. *Tuberkulozis* 15, 353 (1962).
- 34) Muler, H., et al.: A case of nasal tuberculosis in a child. *Ann. Otolaryng.* (Paris) 79, 753 (1962).
- 35) Nartowska, W.: Analysis of reactions of pre-school children treated in anti-tuberculosis sanatoria following parental visits. *Gruzlica* 30, 675 (1962).
- 36) N.N.: Treatment of infantile tuberculosis. *Pediatr. Panamer.* 7, 85 (1962).
- 37) Ogus, I. IA.: Case of tumor-like tuberculosis of the liver in a 9-month-old infant. *Probl. Tuberk.* 40, 97 (1962).
- 38) Panov, A., et al.: Clinical forms of tuberculosis in children during recent years (according to data of a children's ward). *Pediatrica* 41, 27 (1962).
- 39) Polikarpova, T.S.: The course of the primary tuberculous process in tuberculous meningitis in children. *Probl. Tuberk.* 40, 23 (1962).
- 40) Rachinskii, S.V., et al.: Effectiveness of corticosteroid therapy in primary tuberculosis of the lungs in children. *Vop. Okhr. Mater. Dets.* 7, 34 (1962).
- 41) Ratajska, I., et al.: Results of otoscopic examinations and hearing tests in children with osteo-articular tuberculosis. *Gruzlica* 30, 641 (1962).
- 42) Riviere, M., et al.: Latent tuberculous endometritis and pregnancy. Fatal tuberculosis of the newborn contracted during childbirth. *Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franc.* 14, 535 (1962).
- 43) Romanowska, A., et al.: A case of a tumor of the scrotum caused by tuberculosis of the pubic bone. *Gruzlica* 30, 863 (1962).
- 44) Rotar'. V.P.: The chemoprophylaxis of tuberculosis in children, adolescents and adults coming in contact with bacilli excreting patients. *Zdravookhranenie (Kishinev)* 5, 41 (1962).
- 45) Rozenfel'd, R.M.: The effect of antibacterial therapy on the frequency of isolation and properties of tuberculosis mycobacteria in children with tuberculosis. *Pediatrica* 41, 31 (1962).
- 46) Salvioli, G.: Clinical Study of tuberculosis in children hospitalized in Bologna from 1940 to 1960. *Pediatrica* 17, 834 (1962).
- 47) Simon, K.: A survey of childhood tuberculosis in West-Germany as seen at a children's sanatorium. *Pediatrica* 17, 830 (1962).

- 48) Simon, K.: Various features of tuberculosis in childhood. *Internist (Berlin)* 3, 609 (1962).
- 49) Sipa, K., et al.: Lymph node-bronchial fistulay in primary tuberculosis in children. *Gruzlica* 30, 559 (1962).
- 50) Sosnowski, W.: Results of preliminary antimicrobial therapy with classical drugs in recent pulmonary tuberculosis in adolescents and adults. *Gruzlica* 30, 547 (1962).
- 51) Stojkov, N.: Treatment of caseo-vavernous tuberculosis in children with large doses of INH and small doses of PAS. *Tuberkuloza* 14, 123 (1962).
- 52) Thibier, R., et al.: The possible influence of primary resistance on tuberculosis morbidity in adolescent school children. *Pediatrie* 17, 808 (1962).
- 53) Wagle, M.M, et al.: Abdominal tuberculosis. Analysis of 50 cases. *Indian J.Child.Health* 11, 601 (1962).
- 54) Wunderwald, A.: Tuberculosis. *Mschr. Kinderheilk.* 110, 505 (1962).
- 55) Aparicio, G., et al.: Statements on infantile tuberculosis from Second General Meeting of the Colombian Chapter of the American Academy of Pediatrics, Santa Marta, August 1963. *Rev. Columbia Pediat.* 21, 232 (1963).
- 56) Aritzitia, A.: Treatment of infantile tuberculosis. *Rev. Chile.Pediat.* 34, 455 (1963).
- 57) De La Barreda, P., et al.: Primary tuberculosis infection on the skin. *Rev. Clin. Esp.* 90, 244 (1963).
- 58) Barrera Hernández, E.: Bullous pneumopathy caused by Koch bacillus. *Sem.Med. (B. Air.)* 122, 1295 (1963).
- 59) Bavli, P.G.: Results of tuberculosis therapy in children. *Zdravookhr. Beloruss.* 9, 62 (1963).
- 60) Benda, R., et al.: On initially resistant tuberculous bacilli. *Rev. Tuberc. (Paris)* 27, 143 (1963).
- 61) Bernard, S., et al.: Resistance and suvival of bacilli in relapses of pulmonary tuberculosis. *Rev. Tuberc. (Paris)* 27, 11 (1963).
- 62) Berti, R.: Congenital tuberculosis. *Lattante* 34, 340 (1963).
- 63) Biscione, C.: Primary tuberculous infection in childhood and adolescence. *Arch. Tisiol.* 18, 35 (1963).
- 64) Boj, E.: Tuberculous deforming bronchial inflammation (bronchitis deformans tuberculosa) in children. *Gruzlica* 31, 1197 (1963).
- 65) Bourdial, J., et al.: Tuberculosis of the ear revealing acute miliary tuberculosis. *Ann. Orolaryng. (Paris)* 80, 834 (1963).

- 66) Broich, E., et al.: Dosage problems in specific chemotherapy of pulmonary tuberculosis with special reference to age. *Tuberkulose-arzt* 17, 160 (1963).
- 67) Brouet, G., et al.: On abstention from therapy in pulmonary tuberculosis: causes and consequences. *Rev. Prat.* 13, 331 (1963).
- 68) Browne, H.A.: Tuberculosis in the Negro child in Arkansas. *J. Sch. Health* 33, 116 (1963).
- 69) Brugger, H.: Care for tuberculous adolescents in sanatoria. *Tuberkulosearzt* 17, 288 (1963).
- 70) Bumbalo, T.S.: Tuberculosis in children. *J. Sch. Health* 33, 111 (1963).
- 71) Canby, J.P.: Primary cutaneous tuberculosis. *J. Pediat.* 63, 331 (1963).
- 73) Canevari, M.: Chemoprophylaxis. I. *Dia. Med.* 35, 1154 (1963).
- 74) Carbonell Juanico, M., et al.: A case of congenital tuberculosis. *Rev. Esp. Pediat.* 19, 95 (1963).
- 75) Cherednikova, G.B.: Effectiveness of hormon therapy in different forms of tuberculosis in children. *Probl. Tuberk.* 41, 41 (1963).
- 76) Cosić, B., et al.: Our experience with the modification of pulmonary tuberculosis in children during the period 1951-1960. Analysis of hospitalized children. *Srpski. Arh. Celok. Lek.* 91, 1015 (1963).
- 77) Czaykowska, K.: A case of tuberculous pulmonary cirrhosis complicated by *Nocardia* infection in a child. *Pediat. Pol.* 38, 203 (1963).
- 78) Czyzewska, J., et al.: Circumscribed tuberculous meningoencephalitis in a 14-month-old infant. *Gruzlica* 31, 433 (1963).
- 79) Debeyre, J.: Symposium devoted to the treatment of Pott's disease. *Rev. Chir. Orthop.* 49, 17 (1963).
- 80) D'Esopo, N.D.: The present status of the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 106, 85 (1963).
- 81) Desteche, G.E.: Some reflections on the prevention of tuberculosis in the school environment and its difficulties. *Arch. Belg. Med. Soc.* 21, 388 (1963).
- 82) Djordjević, J., et al.: Ambulant therapy of tuberculosis in children. *Tuberkuloza* 15, 71 (1963).
- 83) Dominquez, A.E., et al.: Effects of various substances on the carbohydrate metabolism of the liver. *Sem. Med. (B. Air.)* 122, 16 (1963).
- 84) Heilmann, S.: On the intrathoracic lymph node tuberculosis in children of the area of Berlin-Neukölln, 1948-1955. *München Med. Wschr.* 105, 2426 (1963).
- 85) Filler, J., et al.: Physiologic studies of the sequelae of tuberculous pleural effusion in children treated with antimicrobial drugs and prednisone. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 88, 181 (1963).

- 36) Erdős, Z.: Tuberculous meningitis in children vaccinated with BCG. *Acta Paediat. Acad. Sci. Hung.* 4, 133 (1963).
- 37) Fernandez Lira, D., et al.: Tuberculous meningitis. Treatment in children with cycloserine and hydrazide. *Rev. Esp. Tuberc.* 32, 601 (1963).
- 38) Fossati, C.: Infection and tuberculosis mortality discovered in the supposedly healthy collectivities at the respiratory tract dispensary in the city of Bengasis (Libya) in the years of 1958-1963 inclusive. *Rev. Esp. Tuberc.* 32, 475 (1963).
- 9) Fossati, C.: Infantile tuberculosis in Cyrenaica. Clinico-statistical findings in a group of Lybian children made 1959 to the 1st trimester of 1963. *Minerva Pediat.* 15, 983 (1963).
- 0) Fouquet, J.: Incidence, prognosis and current treatment of tuberculous meningitis in children. *Rev. Prat.* 13, 2493 (1963).
- 1) Freour, P., et al.: Primary tuberculosis. Comparative study of radio-clinical and evolutive forms before and after chemotherapy. *Sem. Ther.* 39, 15 (1963).
- 2) Fudala, F.: Some pulmonary syndromes and primary tuberculosis in children. *Roczn. Pom. Akad. Med. Swierczewski* 9, 387 (1963).
- 3) Gerbeaux, J.: Incidence, prognosis and current treatment of tuberculous primoinfection. *Rev. Prat.* 13, 2461 (1963).
- 4) Grazia, G.: Indications and utility of intrathecal and intraventricular treatment in the therapy of tubercular meningitis. *Clin. Pediat. (Bologna)* 46, 1040 (1963).
- 5) Guillermand, J.: Toxicity and secondary effects of INH. *Rev. Prat.* 13, 2277 (1963).
- 6) Hager-Malecka, B.: Apropos of guides for the preventive therapy of newborn infants infected with tuberculosis. *Gruzlica* 31, 539 (1963).
- 7) Harris, H.W.: Current concepts of metabolism of antituberculous agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 106, 43 (1963).
- 8) Hatcher, L.H.: A study of primary tuberculosis in 100 Korean children. *Tubercle* 44, 355 (1963).
- 9) Hotter, G.J.: Corticosteroid treatment of primary tuberculosis. *Tuberkulosearzt* 17, 343 (1963).
- 0) Hubach, H.: Veränderungen der Krampferregbarkeit unter Einwirkung von Medikamenten und während der Entziehung. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 31, 177 (1963).
- 1) Hsu, K.H.: Contact investigation: a practical approach to tuberculosis eradication. *Amer. J. Public Health* 53, 1761 (1963).

- 102) Hylander, N.O.: Tuberculosis among children in Ethiopia. *Ethiopian Med. J.* 2, 77-84 (1963).
- 103) Infante Yavar, R.: Morbidity of tuberculosis in childhood. *Rev. Chile Pediat.* 34, 444 (1963).
- 104) Iushina, G.I., et al.: Comparative evaluation of the effectiveness of orthopedic sanatorial and surgical treatment of tuberculous spondylitis in children and adolescents. *Probl. Tuberk.* 41, 75 (1963).
- 105) Jean, R.: Antitubercular drugs in children. *Med. Infant. (Paris)* 70, 197 (1963).
- 106) Kaushanskii, M.Z., et al.: A postpneumonic pseudocavern in a child admitted with spontaneous pneumothorax and tuberculous cavern. *Zdravookhranenie (Kishinev)* 6, 61 (1963).
- 107) Kendig, E.L. Jr.: Unclassified mycobacteria. Incidence of infection and cause of a false-positive tuberculin-reaction. *New Eng. J. Med.* 268, 1001 (1963).
- 108) Kissopoulos, A.: Current epidemiological status of tuberculosis in Tripolitania. Report on 20.000 cases of tuberculosis verified for the 1st time at the dispensaria antituberculare di Tripoli (Lybia). *Lotta Tuberc.* 33, 388 (1963).
- 109) Kobierska, H., et al.: Guide for the prophylactic treatment of children and adolescents infected with tuberculosis. *Pediat. Pol.* 38, 1017 (1963).
- 110) Kohan, R., et al.: A case of tuberculosis with unusual evolution. *Rev. Chile Pediat.* 34, 292 (1963).
- 111) Kondić, K.: Effect of hospitalisation on tuberculous children. *Tuberkuloza* 15, 89 (1963).
- 112) Kondratenko, O.I.: On errors in the early diagnosis of tuberculous meningitis in children. *Pediatrriia* 42, 17 (1963).
- 113) Krivoshto, M.A.: Infectiousness and morbidity dynamics of tuberculosis in infants in Alma Ata. *Zdravookhr Kazakh.* 23, 56 (1963).
- 114) Kunstadter, R.H.: Prevention of tuberculosis in children. Health supervision of domestic employees and its role. *Illinois Med. J.* 123, 143 (1963).
- 115) Kutzenok, I.A. B.: Conservative and surgical treatment of patients with tuberculosis of the hip joint in the prearthritic stage. *Probl. Tuberk.* 41, 42 (1963).
- 116) Lakatos, K., et al.: Tuberculosis morbidity in childhood in district Szolnok, Hungary, in 1958-1961. *Tuberkulozis* 16, 72 (1963).

- 117) Lattimer, J.K., et al.: Renal tuberculosis in children. *Pediat. Panamer.* 8, 29 (1963).
- 118) Lowys, P.: Diagnosis, treatment and prevention of primary tuberculosis in children and adolescents. *Concours Med.* 85, 2686 (1963).
- 119) Malić-Mesić, Z.: Tuberculosis in children. *Tuberkuloza* 15, 110 (1963).
- 120) Manios, S.G., et al.: Tuberculosis in children in our hospital during the 15-year period 1948-1962 and the problem of the campaign against tuberculosis in childhood today. *Hellen. Iatr.* 32, 1128 (1963).
- 121) Mannheimer, E.: Child tuberculosis in Ethiopia. *Ethiopian Med. J.* 2, 74 (1963).
- 122) Marini, G.: Particular aspects of tuberculosis in the nursing infant. *Clin. Pediat. (Bologna)* 45, 1015 (1963).
- 123) Maskeev, K.M.: Remote results of antibacterial therapy of osteoarticular tuberculosis in children. *Zdravookhr. Kazakh.* 23, 53 (1963).
- 124) Miller, F.J.: The recognition and the treatment of tuberculosis in infants and young children. *Ghana Med. J.* 2, 2 (1963).
- 125) Milosević, K., et al.: Cavernous forms of tuberculosis in children. *Tuberkuloza* 15, 39 (1963).
- 126) Monnet, P., et al.: Survey on the incidence of primary intestinal tuberculosis infection in children. *Lyon Med.* 209, 1027 (1963).
- 127) Munchbach, W.: Tuberculosis in small children. Studies on infection, epidemiology, influence of bovine tuberculosis, disease forms and prevention in 3 districts of the Rhineland-Palatinate. *Tuberkulose-arzt* 17, 269 (1963).
- 128) Muthiah, T.S.: Tuberculosis of the spine in children. *J. Christ. Med. Ass. India* 38, 146 (1963).
- 129) Myers, J.A.: Prognosis and treatment of tuberculosis among children. *Dis. Chest.* 44, 27 (1963).
- 130) Negovanović, D., et al.: A rare localization of primary infection in a child. *Tuberkuloza* 15, 83 (1963).
- 131) Negro, R.C., et al.: Atypical osseous tuberculosis, cranial and dorsal. *Arch. Pediat. Urug.* 34, 657 (1963).
- 132) Nemir, R.L., et al.: Prednisone therapy as an adjunct in the treatment of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood. A double blind study. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 88, 189 (1963).
- 133) N.N.: Drugs for tuberculosis. Standard chemotherapy. *Brit. Med. J.* 5344, 1527 (1963).

- 134) N.N.: Round-table discussion. *Dia Med.* 35, 1160 (1963).
- 135) Novak, J.B.: Prophylactic treatment of tuberculosis. *Med. Times* 91, 1056 (1963).
- 136) Novrusov, M.A.: The state of tonsils in various forms of tuberculosis in children. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 8, 12 (1963).
- 137) O'Donohoe, N.V.: Congenital tuberculosis and maternal sarcoidosis. *Arch. Dis. Child.* 38, 83 (1963).
- 138) Marchenko, M.A.: On the effectiveness of the conservative treatment of primary tuberculous ostitis in children. *Probl. Tuberk.* 41, 87 (1963).
- 139) Paletta, R., et al.: Tuberculosis of the ileum. Presentation of a case. *Dia. Med.* 35, 1398 (1963).
- 140) Parfenova, I.P., et al.: Prolonged clinical and roentgenological follow-up of children with 1st signs of tuberculin allergy. *Pediatrics* 42, 27-33 (1963).
- 141) Parrel, L.: The outcome of pleurisy in young adults treated at the Preventorium seen after a recession of 2 and 9 years. *Poumon. Coeur* 19, 1173 (1963).
- 142) Paszkowska, A.: Bacteriological results of chemotherapy of primary pulmonary tuberculosis in school children. *Gruzlica* 31, 1103 (1963).
- 143) Perelman, R.: Current clinical and therapeutic aspects of tuberculous meningitis in children. *Concours Med.* 85, 1843 (1963).
- 144) Peroncini, J.: Bacterial resistance in infancy. *Torax* 12, 157 (1963).
- 145) Pesić, V., et al.: Tuberculosis in children under 2 years of age. *Tuberkuloza* 15, 56-8, (1963).
- 146) Pesić, V., et al.: Use of hormonal therapy in the treatment of primary tuberculosis in children. *Med. Glas.* 17, 303 (1963).
- 147) Pham-Gia-Cân, et al.: On a case of pulmonary tuberculosis of bullous form in a child. *Acta Med-Vietnam* 7, 3453 (1963).
- 148) Pongiglione, R., et al.: Oxyphenylbutazone in the treatment of general and functional symptoms of some forms of infantile primary tuberculosis. *Minerva Pediat.* 15, 782 (1963).
- 149) Prado-Tortorolo, J.M., et al.: Tuberculous meningitis. Diagnostic aspects. Exclusively extrathecal treatment. Recovery. *Arch. Pediat. Urug.* 34, 347 (1963).
- 150) Rachinskii, S.V., et al.: Outcome of segmental and lobar lesions in primary tuberculosis in infants under the influence of antibacterial therapy. *Probl. Tuberk.* 41, 35 (1963).
- 151) Ray, C.A.: Chemoprophylaxis. II. *Dia. Med.* 35, 1156 (1963).

- 152) Romaniuk, S.L.: On the effect of corticosteroid hormones on the anti-toxic function of the liver. *Ter. Arkh.* 35, 30 (1963).
- 153) Rosenberg, S.: Has chemotherapy reduced the incidence of genitourinary tuberculosis? A comparison based on necropsy material from Bellevue Hospital. *J. Urol.* 90, 317 (1963).
- 154) Rudnik, J.: The status of tuberculosis in childhood in Poland. *Tuberkulozis* 16, 231 (1963).
- 155) Rudoi, N.M., et al.: Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in young children. *Probl. Tuberk.* 41, 41 (1963).
- 156) Sabar, I.R., et al.: Two cases of congenital tuberculosis. *Tip. Fac. Mec. (Istanbul)* 26, 356 (1963).
- 157) Salinen, V.: Allergic reactions caused by tuberculostatics and their treatment. *Duodecim* 79, 621 (1963).
- 158) Serdakova, T.S.: Physical therapy in the combined treatment of osteoarticular tuberculosis. *Probl. Tuberk.* 41, 54 (1963).
- 159) Shmukler, B.A.: Renal tuberculosis in children and adolescents. *Pediatrics* 42, 78 (1963).
- 160) Shmurun, R.I.: A case of tuberculous otitis in a 3-month-old infant. *Tr. Leningr. Sanitarnogig. Med. Inst.* 83, 73 (1963).
- 161) Simkó, I.: Tuberculoma in young children. *Orv. Hetil* 104, 921 (1963).
- 162) Smith, M.H.: Bacterial infections of the chest in children. *J. Med. Ass. Alabama* 32; 209 (1963).
- 163) Sowiński, J., et al.: Remote results in the treatment of spinal tuberculosis by posterior spinal fusion in children. *Chir. Narząd. Ruchu. Ortop. Pol.* 28, 297 (1963).
- 164) Stojkov, N., et al.: Evolution of pulmonary lesions in children after 5-10 year therapy of primary tuberculosis. *Tuberkuloza* 15, 47 (1963).
- 165) Strasiénė, F.: Tuberculosis in children in Kaunas. *Sveik. Apsaug.* 8, 36 (1963).
- 166) Sykora, F., et al.: On the problem of post-primary tuberculosis in children. *Bratisl. Lek. Listy.* 2, 332 (1963).
- 167) Texier, A.E., et al.: Primary tuberculous infection of the conjunctiva. *Arch. Aftal. B. Air.* 38, 425 (1963).
- 168) Traissac, M., et al.: Pseudo-tumoral syndrome of the brain stem, danger signal of miliary tuberculosis without meningitis. *Arch. Franc. Pediat.* 20, 873 (1963).
- 169) Vasaturo, G.: Ocular tubercular localization during acute miliary tuberculosis of the primary cycle. *Arch. Tisiol.* 18, 992 (1963).
- 170) Vasil'ev, V.A., et al.: Constrictive pericarditis in childhood. *Pediatrics* 42, 12 (1963).

- 171) Verma, B.N.: Pulmonary alveolar microlithiasis in a child of 13 years. *Brit. J. Dis. Chest.* 57, 213 (1963).
- 172) Vučković, L., et al.: Results of the treatment of primary tuberculosis in children under 3 years of age. *Tuberkuloza* 15, 65 (1963).
- 173) Vučković, L., et al.: Results of the treatment of exudative pleurisy in children in the past 15 years. *Tuberkuloza* 15, 33 (1963).
- 174) Walewska, E.: Superior vena cava syndrome in lymph node and pulmonary tuberculosis in a child. *Gruzlica* 31, 913 (1963).
- 175) Wasz-Hockert, O., et al.: Late prognosis in tuberculous meningitis. A clinical, neurological, ophthalmological, otological, psychological, psychiatric, electroencephalographical, radiological and sociomedical study. *Acta Paediat (Stockholm)* 51 (Suppl 41), 1-119 (1963).
- 176) Weingaertner, L.: On the status of childhood tuberculosis. *Z. Tuberk.* 119, 209 (1963).
- 177) Weingaertner, L.: The status of tuberculosis in childhood in the German Democratic Republic. *Tuberkulozis* 16, 225 (1963).
- 178) Wissler, H.: The home treatment of tuberculosis in childhood. *Bibl. Tuberc.* 18, 31 (1963).
- 179) Yvas, K.J.: Abdominal tuberculosis in children - its clinical analysis and evaluation of therapy. *Indian J. Child. Health* 12, 196 (1963).
- 180) Van Zebe, W., et al.: Directions for the treatment of children with primary pulmonary and hilar lymph node tuberculosis. *Maandschr Kindergeneesk.* 31, 3 (1963).
- 181) Zegarac, D.: Fibro-caseous tuberculosis in children treated in the pediatric ward of the SRS Tuberculosis Inst. from 1948-1961. *Tuberkuloza* 15, 51 (1963).
- 182) Alessi, C.: Epidemiology of tuberculosis in the province of Agrigento in the decade 1951-1960. *Iotta Tuberc.* 34, 417 (1964).
- 183) Arnaud, G., et al.: Considerations on the occurrence of a primary tuberculosis infection during bronchiectasis. *J. Med. Lyon* 45, 987 (1964).
- 184) Arsiené, C.: Experience in the treatment of tuberculous meningitis in children with hormonal preparations. *Sveik. Apsaug* 9, 25 (1964).
- 185) Arsiené, C.: Results of the treatment of tuberculosis meningitis in children using hormonal preparations. *Sveik. Apsaug.* 9, 25 (1964).
- 186) Babionik, E.D.: Characteristics of the diagnosis and course of tuberculous meningitis in infants (based on the material of the regional children's hospital in Ivanovo-Frankovsk). *Pediatrica* 43, 70 (1964).

- 187) Badaracco, J.J., et al.: Polyposis of the ear in the infant. *Pediat. Panamer. Suppl.* 113 (1964).
- 188) Bagaeva, M.I.: Primary tuberculous ulcer on the foot of a 3-year-old child. *Probl. Tuberk.* 42, 83 (1964).
- 189) Barras, G., et al.: Apropos of primary tuberculous infection in adults and adolescents. *Schweiz. Med. Wschr.* 94, 1263 (1964).
- 190) Bartmann, K.: Newer experimental data on chemoprophylaxis, with special regard to the influence of treatment on acquired immunity. *Bull. Int. Un. Tuberc.* 35, 87 (1964).
- 191) Brokman, H., et al.: Viral meningitis in encephalomeningitis tuberculosa. (Preliminary communication). *Pediat. Pol.* 39, 105 (1964).
- 192) Bujko, K., et al.: Pleural chylothorax in a child with lymph node tuberculosis. *Pediat. Pol.* 39, 961 (1964).
- 193) Burghard, G.: Treatment of tuberculosis primary infection in children. *Med. Infant. (Paris)* 71, 405 (1964).
- 194) Chandra, R.K.: The child with a positive Mantoux test. *Indian. J. Pediat.* 31, 280 (1964).
- 195) Chaves, A.D.: Pulmonary tuberculosis. *Mod. Treatm.* 1, 330 (1964).
- 196) Cherkasova, N.A.: Importance of the sialic acid level for the purpose of preventive therapy in primary tuberculous infection in children. *Kasan. Med. Zh.* 1, 34 (1964).
- 197) Claiciu, I.: Considerations on the application of antitubercular chemoprophylaxis in Rumania. *Bull. Int. Un. Tuberc.* 35, 97 (1964).
- 198) Colarizi, A.: Some current aspects of tuberculosis in childhood. *Clin. Pediat. (Bologna)* 46, 219 (1964).
- 199) Doandio, V., et al.: Clinico-radiological results with cortico-antibiotic therapy combined with ACTH in a case study of young subjects with pulmonary tuberculosis. *Arch. Sci. Med. (Torino)* 117, 142 (1964).
- 200) Dubowitz, L.M., et al.: Acute Dermatomyositis with pulmonary manifestations. *Arch. Dis. Child.* 39, 293 (1964).
- 201) Eilertsen, E.: Tuberculosis infection in childhood and adolescence as illustrated by a 20-year-follow-up study of a complete year-group of the population of Bergen, Norway. *Acta Tuberc. Scand. Suppl.* 60, 1-200 (1964).
- 202) Erdős, Z.: Follow-up examinations of children after meningeal tuberculosis. *Gyermekgyógyászat* 15, 33 (1964).
- 203) Esinovskaia, G.N., et al.: Two cases of tuberculosis of the bones of cranial vault. *Probl. Tuberk.* 42, 71 (1964).

- 204) Fang, H.C., et al.: Late results of debridement treatment for tuberculosis of the spine. Chin. Med. J. (Peking) 83, 713 (1964).
- 205) Fang, H.C., et al.: Late results of debridement treatment for tuberculosis of the hip joint. Chin. Med. J. (Peking) 83, 699 (1964).
- 206) Florio, M.T.: Incidence of osteoarticular tuberculosis in patients of various ages (according to clinico-radiological material of the 1st Princ. di Piemonte in Naples). Arch. Tisiol. 19, 290 (1964).
- 207) Fontan, A., et al.: The current aspect of infantile tuberculosis in hospital patients. (Review of 220 cases recorded between 1959-1963). Rev. Tuberc. (Paris). 28, 363 (1964).
- 208) Fossati, C.: Antituberculous chemoprophylaxis with INH according to the Omodei-Zorini method in a group of Arab-Lybian children of Cyrenaica exposed to familial tuberculosis infection. Rev. Esp. Tuberc. 33, 299 (1964).
- 209) Fouquet, J.: Current problems in the treatment of tuberculous meningitis. Vie. Med. 45, 969 (1964).
- 210) Fuentes Olano, C.: A case of post-primary generalized tuberculosis. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 21, 487 (1964).
- 211) Ganago, F.M.: The chemoprophylaxis of tuberculosis in children and adolescents in tuberculous infection foci. Probl. Tuberk. 42, 6 (1964).
- 212) García Alonso, R.: Present status of the problem of infantile tuberculosis. Acta Pediat. Esp. 22, 362 (1964).
- 213) García Irigoyen, C., et al.: Aspects of renal tuberculosis in pediatrics. Rev. Mex. Urol. 23, 415, (1964).
- 214) Gerbeaux, J., et al.: Some clinical aspects and diagnostic problems of tuberculous meningitis in children at its onset. Vie. Med. 45, 927 (1964).
- 215) Giordano, S., et al.: Difficulties and diagnostic errors in tuberculosis in infancy, with particular attention to the consequence like treatment. Minerva Nipiol. 14, 99 (1964).
- 216) Gol'dshtein, V.D., et al.: On broncho-nodular perforations in tuberculosis. Probl. Tuberk 42, 28 (1964).
- 217) Grishchenko, V.V.: Determination of tuberculous activity in children during early chemotherapy. Probl. Tuberk. 42, 80 (1964).
- 218) Grishchenko, V.V.: Preventive chemotherapy of young children with primary tuberculous infection. Pediat. Akush. Ginek. 4, 9 (1964).
- 219) Hager-Malecka, B.: Congenital tuberculosis (39 ref.). Pediat. Pol. 39, 1103 (1964).

- 220) Hager-Malecka, B.: Tuberculosis in the 1st quarter of life. *Pediat. Pol.* 39, 1057 (1964).
- 221) Iaroslavskii, V.E.: Pathomorphological indices of immunoreactive characteristics of the organism during antibacterial therapy of tuberculosis. *Probl. Tuberk.* 42, 81 (1964).
- 222) Infante Yavar, R.: Infantile tuberculosis morbidity in health zone V (province of Santiago). *Rev. Chile Pediat.* 35, 263 (1964).
- 223) Infante, R.: General concepts concerning treatment of infantile tuberculosis. *Rev. Chile Pediat.* 35, 266 (1964).
- 224) Irigoyen, C., et al.: Aspects of renal tuberculosis in pediatrics. *Rev. Mex. Urol.* 23, 415 (1964).
- 225) Jakovljav, D., et al.: Sino-adeno-hilar syndrome in children. *Med. Glas.* 18 267 (1964).
- 226) Joseph, A.Y., et al.: Tuberculosis in Bedouin children. *Israel. Med. J.* 23, 220 (1964).
- 227) Khoma, A.M.: Problem of childhood tuberculosis in the era of extensive use of antibiotics and BCG vaccination. *Pediat. Akush. Ginek.* 4, 6 (1964).
- 228) Klepacka, M.: Leukemia with co-existing of tuberculosis. *Gruzlica* 32, 155 (1964).
- 229) Kwiatkowska, W.: A case of primary tuberculosis of the abdominal cavity with the clinical picture of renal tumor in a 3-year-old child. *Gruzlica* 32, 541 (1964).
- 230) Laviec, G.: Pathology of the infant in North Africa. Several diseases observed in an Oran Hhospital Center during two full years of medicine. *Concours. Med.* 86, 1021 (1964).
- 231) Lazowski, Z., et al.: Chronic progressive rheumatism originating in a single joint treated as osteo-articular tuberculosis in children. *Pediat. Pol.* 39, 1337 (1964).
- 232) Le Tan Vinh, et al.: Initial pulmonary tuberculosis and pneumocystis pneumonia. *Cah. Coll. Med. Hop. Paris* 5, 722 (1964).
- 233) Lewenfisz-Wijnarowska, T., et al.: An uncommon case of disseminated tuberculous lupus with organic changes. *Gruzlica* 32, 809 (1964).
- 234) Lipkina, E.A.: Possibilities of retaining of the function of the knee joint in tuberculous gonitis of children. *Sovet. Med.* 27, 108 (1964).
- 235) Lorenzoni, E., et al.: On a case of tuberculoma in early childhood. Considerations and clinical case). *Fracastoro* 57, 205 (1964).

- 236) Lowe, C.R.: Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 18, 14 (1964).
- 237) Lucena, A. de O.: Glycocorticoids as coadjuvants in the treatment of tuberculosis in childhood. *Hospital (Rio)* 66, 79 (1964).
- 238) Lupascu, I., et al.: Sensitivity to the major tuberculostatics of mycobacteria isolated at autopsy of children with grave forms of tuberculosis. *Rev. Tuberc. (Paris)* 28, 1327 (1964).
- 239) Matusis, T.I.: The effectiveness of antibacterial treatment in tuberculous spondylitis. *Probl. Tuberk.* 42, 62 (1964).
- 240) Mazina, E.G.: Clinical manifestations and treatment in early stages of primary tuberculosis in children. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 9, 8 (1964).
- 241) Meli, G., et al.: Considerations on some cases of tuberculoma in adolescents. *Arch. Tisiol.* 19, 232 (1964).
- 242) Mitchell, J.H.: Some problems in the management of tuberculosis. *Brit. J. Clin. Pract.* 18, 63 (1964).
- 243) Monaldi, V., et al.: Pleuro-pulmonary perforations in tuberculosis. *Arch. Tisiol.* 19, 3 (1964).
- 244) Montes, O.: Clinical aspects of infantile tuberculosis. *Rev. Chile. Pediat.* 35, 265 (1964).
- 245) Müller, : The changes in the sanatorium for children during the past 10 years. *Z. Tuberk.* 122, 180 (1964).
- 246) Nappée, J., et al.: Prevention of pulmonary tuberculosis at the phthisiogenic age. *Rev. Tuberc. (Paris)* 28, 965 (1964).
- 247) N.N.: Sequelae of tuberculous meningitis. *Brit. Med. J.* 5409, 584 (1964).
- 248) Nocetti Fasolino, J., et al.: Osseous tuberculosis in infancy. Multiple cystic form. *Pediat. Panamer. Suppl* 105-9 (1964).
- 249) Olinto, M.: Protection of children against tuberculosis in countries undergoing development. *Presse Med.* 2, 2813 (1964).
- 250) Ollero de la Rosa, E., et al.: Chemoprophylaxis in the fight against tuberculosis in childhood; general norms for its application in the Province of Seville. *Acta Pediat. Esp.* 22, 531 (1964).
- 251) Pamplona, P.A.: Practical aspects of tuberculosis prophylaxis. *J. Med. Ass. Georgia* 53, 127 (1964).
- 252) Pawlowska, I., et al.: Level of biologically active INH in the blood serum of tuberculous children. *Gruzlica* 32, 1081 (1964).
- 253) Pesić, V., et al.: Late elimination of Koch's bacillus in children with primary tuberculosis. *Tuberkuloza* 16, 38 (1964).

- 254) Pikuleva, Iu.V.: Experience with the use of steroid hormones in children with various forms osteoarticular tuberculosis. Probl. Tuberk. 42, 61 (1964).
- 255) Poley, J.R., et al.: Primary congenital tuberculosis of the middle ear. Helv. Paediat. Acta 19, 587 (1964).
- 256) Porkhovnikova, E.D.: Incidence of tuberculous infection in children and adolescents in Ufa during 1940-1961. Probl. Tuberk. 42, 15-7 (1964).
- 257) Pryles, C.V., et al.: Urinary tract infections in infants and children. Long-term prospective study: interim report on results of six weeks chemotherapy. Amer. J. Dis. Child. 108, 1 (1964).
- 258) Rachinskii, S.V.: Problems of the treatment and prognosis of pulmonary tuberculosis in young children. Pediatriia 43, 12 (1964).
- 259) Raffi, A., et al.: 19 cases of tuberculosis in children less than 6 months old. Pediatrie 19, 754 (1964).
- 260) Ramaglia, M., et al.: Chronicity following primary tuberculosis. Arch. Tisiol. 19, 645 (1964).
- 261) Robinson, G.C., et al.: Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. New. Eng. J. Med. 271, 949 (1964).
- 262) Romicka, A., et al.: Three cases of chronic progressive rheumatism originating in a single joint treated as osteoarticular tuberculosis. Pediat. Pol. 39, 1367 (1964).
- 263) Rzepecki, T., et al.: Violent clinical course in a case of tuberculous perivertebral abscess and tracheo-bronchial lymph node tuberculosis. Pol. Przegl. Chir. 36, 819 (1964).
- 264) Sacca, M.: Corticosteroid therapy of inflammatory processes of the respiratory tract in infants. Minerva Nipiol. 14, 65 (1964).
- 265) Said-Akhmedov, A.A., et al.: Chemotherapy in early stages of primary tuberculosis infection and the prevention of infection of children exposed to tuberculosis. Probl. Tuberk. 42, 21 (1964).
- 266) Schaich, W.: Dauerergebnisse der modernen Lungentuberkulosebehandlung aus der Sicht der inneren Klinik. Hippokrates 35, 794 (1964).
- 267) Schmelev, N.A.: The problem of chemoprophylaxis and the results of large scale experiments. Bull. Int. Un. Tuberc. 35, 81 (1964).
- 268) Senties, R., et al.: Ambulatory treatment of non-treated tuberculosis patients. Neumol. Cir. Torax 25, 21 (1964).
- 269) Sereda, E.V.: Some indices of a modified reactivity in primary tuberculosis in young children. Probl. Tuberk. 42, 27 (1964).

- 270) Sigal, L.D.: The effect of chemoprophylaxis with phthivazid on infectivity and morbidity of children and adolescents from tuberculous foci. *Pediatrica* 43, 58 (1964).
- 271) Silerienė, M.: Current status of children's tuberculosis control in Lithuania and its immediate tasks. *Sveik. Apsaug.* 9, 4 (1964).
- 272) Singh, B.: Primary drug resistance. *Acta Tuberc. Scand.* 45, 70 (1964).
- 273) Soubiron, N. von, et al.: Tuberculosis in the ear and tuberculous lymph-adenitis in an infant. *Acta Otorinolaryng. Iber. Amer.* 15, 611 (1964).
- 274) Sriubienė, R.: Early antibacterial therapy of exposed children in the city of Kaunas and its results. *Sveik. Apsaug.* 9, 33 (1964).
- 275) Steiner, B., et al.: Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis. A review of healed cases. (20 ref.) *Acta Paediat. Acad. Sci. Hung.* 5, 391 (1964).
- 276) Stopyra, J., et al.: Studies on the infestation state in children at the preventive tuberculosis sanatoria in Oborniki Śląskie. *Wiad Parazyt.* 10, 404 (1964).
- 277) Sula, L.: Apropos of methodology in the eradication of tuberculosis. *Cas. Lek. Cesk.* 103, 134 (1964).
- 278) Szungyi, Z.: Combined protection of children living in an environment infected with tuberculosis. *Orv. Hetil.* 105, 893 (1964).
- 279) Tishina, E.N., et al.: Side effects in antibiotic treatment in children. *Pediatrica* 43, 98 (1964).
- 280) Todd, R.M.: Tuberculosis in childhood, the changing pattern. *Clin. Pediat. (Phila.)* 3, 171 (1964).
- 281) Vallon, C.: Current development of tuberculous serofibrinous pleurisy in young adults. Study of 143 cases examined and followed up from 1954-1962. *Lyon Med.* 212, 657 (1964).
- 282) Wedell, J.M.: Out-patient and hospital treatment of tuberculous patients in South Jordan. *Tubercle* 45, 36 (1964).
- 283) Weingartner, L.: Successful struggle against childhood tuberculosis. *Paediat. Indonesia* 4, 131 (1964).
- 284) Weingartner, L.: Successful struggle against childhood tuberculosis. *Paediat. Indonesia* 4, Suppl. 309 (1964).
- 285) Zegarac, D., et al.: Evolution of primary tuberculosis in the past 15 years. *Tuberkuloza* 16, 230 (1964).

- 286) Abramson, E.S., et al.: Clinical forms of tuberculosis in children. Vop. Okhr. Materin. Dets. 10, 33 (1965).
- 287) Alvarez-Pagán, M.: Abdominal tuberculosis in children. Boll. Assoc. Med. P. Rico 57, 118 (1965).
- 288) Aminov, N.R.: The role of inactivation of phthivazid in the therapy of tuberculosis in children. Probl. Tuberk. 43, 29 (1965).
- 289) Ba, H., et al.: Tuberculous allergy in Dakar school children from the slums. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc. 10, 184 (1965).
- 290) Babich, I., et al.: New drugs in the treatment of infantile tuberculosis. Arch. Argent. Pediat. 63, 8 (1965).
- 291) Bach, C., et al.: Treatment of tuberculous cervical adenitis. Ann. Pediat. (Paris) 12, 174 (1965).
- 292) Bach, C.: Treatment of acute tuberculosis in children. Ann. Pediat. (Paris) 12, 165 (1965).
- 293) Berg, G.: An endemic school infection in Hannover in 1960. Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 130, 186 (1965).
- 294) Borejko, M., et al.: Case of tuberculosis ossium pseudocastica multiplex. Pol. Tyg. Lek. 20, 1427 (1965).
- 295) Primary drug-resistance to principal antitubercular agents used in children. Pediat. Pol. 40, 773 (1965).
- 296) Bungetianu, M.: The late prognosis of primary tuberculosis (contracted and treated in the 1st and 2nd childhood). Rumanian Med. Rev. 19, 29 (1965).
- 297) Carlier, G., et al.: Diagnostic difficulties in tuberculous gingival primo-infection. Acta. Stomat. Belg. 62, 207 (1965).
- 298) Castello, D., et al.: Present aspects of infantile tuberculosis. Clinico-statistical findings in relation to the cases of the pediatric clinic and commune of Turin. Minerva Pediat. 17, 932 (1965).
- 299) Cherednikova, G.V.: Primary soft tissue tuberculosis. Pediatriia 44, 95 (1965).
- 300) Couve, P.: Preventorial and sanatorial treatment of primary tuberculosis and its complications in infants and children. Ann. Pediat. (Paris) 12, 180 (1965).
- 301) Couve, P., et al.: Remarks apropos of corticotherapy in pulmonary opacities of primary tuberculosis. Ann. Pediat. (Paris) 12, 212 (1965).
- 302) Couve, P., et al.: Cleansed cavities in children. Rev. Tuberc. (Paris) 29, 906 (1965).

- 303) Dadamukhamedov, A.N.: On the incidence of tuberculosis of the middle ear. Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolez. 25, 52 (1965).
- 304) Dattoli, A.: Recent incidence of tuberculinization and tubercular morbidity in some Italian-language elementary schools of Bolzano. Antitubercular prevention. Riv. Ital. Ig. 25, 227 (1965).
- 305) Debré, R.: Treatment of primary tuberculosis in infants and children. Rev. Esp. Pediat. 21, 419 (1965).
- 306) Del Principe, A., et al.: Current criteria of care of tuberculosis in childhood. Lotta Tuberc. 35, 571 (1965).
- 307) Duboň, J., et al.: Contribution to the differential diagnosis of children's joint tuberculosis and progressive polyarthritis. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 32, 114 (1965).
- 308) Djwa Djing Som, et al.: Tuberculosis cutis in children. Paediat. Indonesia 5, Suppl 527 (1965).
- 309) Dobiášová, L., et al.: Tuberculosis in vaccinated children not exposed to tuberculosis in the immediate environment. Cesk. Pediat. 20, 992 (1965).
- 310) Ebers, N.: On the treatment of obesity in the tuberculous child. Kinderärztl. Prax. 33, 161 (1965).
- 311) Eychemüller, W.: Beitrag zur modernen Tuberkulosebehandlung in der lungenfachärztlichen Praxis. Z. Therap. 3, 148 (1965).
- 312) Fiabane, L.: Weight increase in patients in a preventive sanatorium in relation to the hygienic-dietetic-drug therapy. Lotta Tuberc. 35, 801 (1965).
- 313) Fontan, A., et al.: Current aspects of childhood tuberculosis in hospitals. (Review of 220 cases collected between 1959 and 1963). J. Med. Bordeaux 142, 1191 (1965).
- 314) Fossati, C.: Investigation done in Cyrenaica on frequency of tubercular infection and tubercular disease in a group of children living with and not living with tuberculotics. G. Ital. Tuberc. 19, 87 (1965).
- 315) Fouquet, J.: General Ideas on the present days treatment of tuberculosis in children, New drugs, resistance, failures and complications. Ann. Pediat. (Paris) 12, 157 (1965).
- 316) Fouquet, J.: Treatment of the tuberculous primary infection. Cah. Coll. Med. Hop. Paris 6, 367 (1965).
- 317) García Herrera, E., et al.: Hemoptysis in the tuberculous child. Review of cases. Rev. Esp. Tuberc. 34, 283 (1965).
- 318) Gerbeaux, J.: Treatment of purely biological forms of primary tuberculosis. Ann. Pediat. (Paris) 12, 191 (1965).

- 319) Gerbeaux, J., et al.: Primary tuberculosis in childhood. Indications and contraindications for corticosteroid therapy: Observations on 577 treated cases. *Amer. J. Dis. Child.* 110, 507 (1965).
- 320) Gerbeaux, J., et al.: Indications and contraindications for corticotherapy of primary tuberculosis in children.-*Gruzlica* 33, 677 (1965).
- 321) Giraud, P., et al.: Current status of the treatment of tuberculosis meningitis in children. *Marseille Med.* 102, 201 (1965).
- 322) Goncharuk, A.N.: Use of streptomycin aerosols in pulmonary tuberculosis in children. *Probl. Tuberk.* 43, 31 (1965).
- 323) Gori, G., et al.: Intramedullary tuberculomas. Clinical contribution of a case. *Minerva Neurochir.* 9, 27 (1965).
- 324) Grishchenko, V.V., et al.: Chemoprophylaxis of tuberculosis in children with negative Pirquet reaction living in infected environment. *Probl. Tuberk* 43, 9 (1965).
- 325) Grzybowski, S., et al.: Report of a crash tuberculosis program in a high incidence area. *Canad. J. Public. Health* 56, 527 (1965).
- 326) Hein, J., et al.: Tuberculosis in adolescents. Its recognition and treatment. *Internist (Berlin)* 6, 1 (1965).
- 327) Hanoteau, J.: Present status of the placement of children in the department of Seine. *Ann. Pediat. (Paris)* 12, 227 (1965).
- 328) Heilmeyer, L., Walter, A.M.: *Antibiotikafibel.* Verlag G. Thieme, Stuttgart 1965.
- 329) Herman, T., et al.: Effects of antitubercular therapy on the sterilization of tuberculous pulmonary lesions in children. *Gruzlica* 33, 1341 (1965).
- 330) Ivanova, A.P.: Clinical and diagnostic aspects of chronic tuberculous intoxication in children. *Probl. Tuberk.* 43, 32 (1965).
- 331) Jeune, M.: Chemotherapy and chemoprophylaxis of tuberculosis in children. *Rev. Venez. Sanid. Assist. Soc.* 30, 509 (1965).
- 332) Kleinschmidt, H.: The present status of tuberculosis of children in Germany. *Munchen Med. Wschr.* 107, 1919 (1965).
- 333) Korotkina, R.N.: Regeneration of vertebral bodies and its regularities in tuberculous spondylitis in children. *Radiol. Diagn. (Berlin)* 6, 565 (1965).
- 334) Krukowska, H., et al.: Antibacterial treatment as a factor in epidemiology and control of tuberculosis in children. *Gruzlica* 33, 235 (1965).

- 335) Lebédova, L.V., et al.: Significance of chemoprophylaxis and its methods in the treatment of children with the 1st signs of positive tuberculin test. Probl. Tuberk. 43, 3 (1965).
- 336) Le Tan Vinh, et al.: Pneumocystis carinii pneumonia complicating an initial tuberculosis in an infant treated with corticoids. Arch. Franc. Pediat. 22, 949 (1965).
- 337) Lorber, J.: Miliary tuberculosis in children. J. Indian. Med. Prof. 11, 5244 (1965).
- 338) Lotte, A., et al.: Chemoprophylaxis of primary tuberculosis in children and adolescents in France: an epidemiological study of cases recruited from 1948 - 1958 and followed up to 1963. Bull. WHO 31, 223 (1965).
- 339) Lowys, P.: "Integral" treatment in the tuberculous child. Ann. Pediat (Paris) 12, 219 (1965).
- 340) Maar, D., et al.: Results of conservative therapy in early diagnosed osteoarticular tuberculosis. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 32, 101 (1965).
- 341) Maliniak, J.: Contribution to the therapeutic problems of synovial form of tuberculous coxitis in children. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech, 32, 133 (1965).
- 342) Mar, I.D., et al.: Apropos of 29 cases of tuberculous meningitis. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc. 10, 205 (1965).
- 343) Matyasek, R., et al.: Role of the early treatment of osteoarticular tuberculosis in children in prevention of disability. Gruzlica 33, 1105 (1965).
- 344) Moszynski, B., et al.: A case of tuberculosis of the nose, throat and larynx in a child. Pol. Tyg. Lek. 20, 145 (1965).
- 345) Mozziconacci, P., et al.: Latent streptococcal infection and carrier state during primary tuberculosis in children. Amer. Rev. Resp. Dis. 92, 877 (1965).
- 346) Myers, J.A.: Tuberculosis among children. Illinois Med. J. 128, 511 (1965).
- 347) Nicolitch, K.: Two cases of radiological cardiac dilatation two months after the cessation of hormone treatment. Ann. Pediat (Paris) 12, 215 (1965).
- 348) N.N.: Chemotherapy of tuberculosis. Rev. Port. Pediat. 28, 306 (1965).
- 349) N.N.: Unusual primary tuberculosis. Tubercle 46, 420 (1965).
- 350) Olinto, M.: Prevention of tuberculosis in children in countries under development. Hospital (Rio) 68, 267 (1965).
- 351) Pamplona, P.A.: Tuberculosis within the family unit. J. Med. Ass. Georgia 54, 96 (1965).

- 52) Paszkowska, A., et al.: Results of chemotherapy and resection in postprimary pulmonary tuberculosis in school children. *Gruzlica* 33, 876 (1965).
- 53) Peroncini, J., et al. Medical treatment of infantile tuberculosis. *Arch. Argent. Pediat.* 63, 193 (1965).
- 54) Pertrussa, I.: Aggravation of tuberculosis of children in the course of antimycobacterial treatment (case contribution). *G. Ital. Tuberc.* 19, 188 (1965).
- 55) Petter, C.K.: Tuberculosis is an iceberg. *J. Sch. Health* 35, 304 (1965).
- 56) Pokhitonova, M.P., et al.: Effectiveness of chemotherapy in tuberculosis in children. *Probl. Tuberk.* 43, 15 (1965).
- 57) Polaczek-Kornecki, T., et al.: Treatment of the localized inflammation of the bronchial mucosa in the course of the lymph node pulmonary tuberculosis. *Gruzlica* 33, 779 (1965).
- 58) Pratesi, C., et al.: Tubercular meningitis in infancy: clinico-statistical contribution of 173 cases hospitalized in the years 1947-1963. *Riv. Clin. Pediat.* 76, 70 (1965).
- 59) Rachinskii, S.V., et al.: Clinical aspects and differential diagnosis of prolonged and chronic segmentary pneumonia in early childhood. *Vop. Okhr. Materin. Dets* 10, 10 (1965).
- 60) Rabelo, R.: Routine in the treatment of tuberculosis. *Folha. Med.* 51, 331 (1965).
- 61) Rabukhin, A.E., et al.: The importance of specific involvement of the intrathoracic lymph nodes in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Klin. Med. (Moskva)* 43, 7 (1965).
- 62) Rogenfel'd, R.M., et al.: Dynamics of bacillary excretion during antibacterial treatment of tuberculous children. (Clinico-bacteriological findings). *Pediatrica* 44, 3 (1965).
- 63) Rojek, C.: Glucocorticoids in the treatment of bronchial changes in primary lympho-pulmonary tuberculosis in children. *Gruzlica* 33, 681 (1965).
- 64) Rudnik, J., et al.: Critical analysis of previous views on lymphogenic lesions and their treatment in tuberculous children. *Gruzlica* 33, 735 (1965).
- 65) Rudnik, J.: Development of bronchology and its clinical significance in tuberculosis in children. *Gruzlica* 33, 633 (1965).
- 66) Rueda, D.R., et al.: Tuberculosis in children and adolescents. *Rev. Med. Hosp. Gen. (Mex)* 28, 829 (1965).

- 367) Simon, K., et al.: Treatment of sequelae of perforation of tuberculous hilar lymphnodes in children under image converter viewing. *Kinderärztl. Prax.* 33, 395 (1965).
- 368) Starr, S., et al.: The effect of measles, gamma globulin modified measles, and attenuated measles vaccine on the course of treated tuberculosis in children. *Pediatrics* 35, 97 (1965).
- 369) Steiner, B., et al.: Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis. *Orv. Hetil.* 106, 643 (1965).
- 370) Subramaniam, R., et al.: Tuberculous meningitis. *J. Indian. Med. Ass.* 44, 115 (1965).
- 371) Šýkora, F., et al.: On the status of tuberculosis in children in Slovakia. *Bratisl. Lek. Listy.* 45, 129 (1965).
- 372) Ti, C.T., et al.: Results of debridement treatment for spinal paralysis due to tuberculosis in children. *Chin. Med. J. (Peking)* 84, 160 (1965).
- 373) Toida, T., et al.: The present state of children with not easily curable tuberculosis. *Iryo* 19, 719 (1965).
- 374) Tsybul'skaia, G.V.: Apropos of congenital tuberculosis. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 10, 83 (1965).
- 375) Vaquette, A.: Treatment of cavitary tuberculosis in children and adolescents. *Ann. Pediat. (Paris)* 12, 224 (1965).
- 376) Vojtek, V.: Comparative studies on the frequency of atelectasis and its treatment during the period of 1948-1956-1963. *Gruzlica* 33, 671 (1965).
- 377) Wissler, H.: Place and task of preventive chemotherapy in the framework of tuberculosis control. *Bibl. Tuberk.* 20, 18 (1965).
- 378) Wunderwald, A.: Tuberculosis. (65 ref.) *Mschr. Kinderheilk.* 113, 709 (1965).
- 379) Baldi, F., et al.: Clinically primary acute generalized miliary tuberculosis in an infant with acquired tuberculosis. *Riv. Anat. Path. Oncol.* 30, 506 (1966).
- 380) Baruffaldi, O., et al.: A case of polyostotic osseous tuberculosis of the lower limbs. *Minerva Me.* 57, 577 (1966).
- 381) Bolten, R.S., et al.: Prevention of tuberculosis in children of preschool age in Colorado. *Rocky Mountain Med. J.* 63, 34 (1966).
- 382) Bujko, K., et al.: Primary resistance to basic antituberculous drugs in tuberculosis in children. *Bull. Pol. Med. Sci. Hist.* 9, 81 (1966).

- 83) Burdach, R., et al.: Therapeutic schemes in infantile tuberculosis 1966. *Rev. Chile Pediat.* 37, 865 (1966).
- 84) Chessebeuf, L., et al.: A case of auricular tuberculosis in a newborn. *J. Franc. Otorhinolaryng* 15, 643 (1966).
- 85) Cruz, H. M., et al.: Urolithiasis and parenchymal calcifications in renal tuberculosis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo.* 21, 133 (1966).
- 86) Del Mundo, F., et al.: Current concepts on tuberculosis in children. *J. Philipp. Med. Ass.* 42, 449 (1966).
- 87) Dobrev, P., et al.: On the treatment of primary tuberculosis in tender age (5 years) with resistomycin, cycloserine, and aethionamid. *Sauch. Tr. Vissh. Med. Inst. Sofia* 45, 37 (1966).
- 88) Fernandes, C.: Emergency states in pulmonary tuberculosis. *J. Med. Porto.* 59, 5 (1966).
- 89) Fisher, I., et al.: Primary tuberculosis of the skin. Primary complex. *JAMA* 195, 314 (1966).
- 90) Fouquet, J., et al.: Intrabronchial aspergiliosis. Complication of tuberculous primary infection. *Arch. Franc. Pediat.* 23, 37 (1966).
- 91) Fournier, A., et al.: Addison's disease and evolutive monary tuberculosis in a 13-year-old child. *J. Sci. Lille* 84, 263 (1966).
- 92) Frizman, M.I.: Late results of antibacterial treatment of children and adolescents with destructive forms of pulmonary tuberculosis. *Paediat. Akush. Ginek.* 5, 13 (1966).
- 93) Fujita, S.: Closing of the Hokurikuso Sanatorium Special School for Tuberculous Children and its therapeutic achievements. *Iryo* 20, 469 (1966).
- 94) Development of the bacteriologic findings in the course of primary tuberculosis. Therapeutic consequences. *Lille Med.* 11, 993 (1966).
- 95) Gerbeaux, J., et al.: Course of the tuberculous nodule during primo-infection in children treated by antitubercular drugs. (100 cases). *Rev. Tuberc. (Paris)* 30, 461 (1966).
- 96) Golubev, G.B.: Clinical aspects of primary tuberculosis in the young. *Probl. Tuberk.* 44, 14 (1966).
- 97) Gracheva, R.P.: Differential diagnosis of chronic tuberculous infection in children. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 11, 10 (1966).
- 98) Griko, S.P.: Immediate results of treatment of children with complicated forms of primary tuberculosis. - *Probl. Tuberk.* 44, 33 (1966).
- 99) Grzymska, Z.: Results of short and prolonged corticotherapy in tuberculosis of children and adolescents. *Gruzlica* 34, 881 (1966).

- 400) Guseva, E.M.: Differential diagnosis of tuberculosis and other lung diseases in children. *Pediatrica* 45, 43 (1966).
- 401) Hanoteau, J.: Preventorial treatment of the primary infection and its complication in the school-age child. *Ann. Pediat (Paris)* 12, 184 (1966).
- 402) Heymer, A., Schwabe, K.H.: Die Chemotherapie der Tuberkulose - ihre Voraussetzungen, Möglichkeiten und Grenzen. *Internist* 7, 502 (1966).
- 403) Heymer, A., Schwabe, K.H.: Über Ergebnisse zusätzlicher Corticoid-verabreichung bei Langzeitchemotherapie von chronisch-progredienten Lungentuberkulosen und ihre Kontraindikationen. *Landesamt für Forschungsbuch 1966*, Westdeutscher Verlag, Köln.
- 404) Hreniuc, R.: Observations on resuscitation in an infantile pulmonary tuberculosis sanatorium. *Rev. Medicochir. Iasi* 70, 71 (1966).
- 405) Ianchevskala, A.A.: Some causes of the inefficiency of chemotherapy of primary pulmonary tuberculosis in children. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 11, 30 (1966).
- 406) Ibáñez, S., et al.: Resistance of the Koch bacillus in tuberculous children. *Rev. Chile Pediat.* 37, 35 (1966).
- 407) Ibáñez, S., et al.: Study of Mycobacterium tuberculosis resistance in tuberculous children. *Rev. Chile Pediat.* 37, 9 (1966).
- 408) Iwasaki, T.: Survey of cases of infantile tuberculosis at the shinjuku Red Cross Hospital, Tokyo. *Jap. J. Med. Ass.* 56, 1140 (1966).
- 409) Karamysheva, V.N., et al.: Use of aerosols in complex therapy of children with destructive forms of tuberculosis. *Probl. Tuberk.* 44, 25 (1966).
- 410) Kasarda, V.V.: Prevention of acute infections in children tubercular sanatorium with gamma-globulins. *Pediat. Akush. Ginek.* 5, 16 (1966).
- 411) Lincoln, E.M.: The continuing menace of tuberculosis for children. *Lancet* 86, 49 (1966).
- 412) Longarato-Jacometta, F.: Pulmonary tuberculosis treated for the first time in a sanatorial environment, in subjects of juvenile and mature age, studied from statistics of the beginning and of the end of the past decade. *Friuli. Med.* 21, 1017 (1966).
- 413) Lorber, J.: The long-term prognosis of generalized miliary tuberculosis in children. *Lancet* 2, 1447 (1966).
- 414) Müller, A.M.: The course of skeletal tuberculosis in children since 1950. *Z. Tuberk.* 125, 422 (1966).
- 415) Pasykova, K.: Tuberculosis of the skin in children treated in the Cracow region in 1948-1962. *Przegl. Derm.* 53, 181 (1966).
- 416) Pechuk, L.M., et al.: The combined use of antibacterial agents and tuberculin in persistent forms of pulmonary tuberculosis in children. *Vop. Okhr. Materin. Dets.* 11, 35 (1966).

- 417) Plebańczyk-Lukasowa, K.: Observations on cases of tuberculosis in children hospitalized in the clinic in 1959-1963. *Gruzlica* 34, 542 (1966).
- 418) Poirier, R., et al.: Tuberculous meningitis in children. Study of 33 cases and evaluation of current treatment. *Un. Med. Canada* 95, 15 (1966).
- 419) Potts, W.E.: Tuberculosis in childhood. Diagnosis and treatment. *Postgrad. Med.* 39, 316 (1966).
- 420) Radanov, R., et al.: On various forms of tuberculosis and results from their treatment in tender age (0-5 years). *Nauch. Tr. Vissh. Med. Inst. Sofia* 45, 25 (1966).
- 421) Ramachandran, R.S., et al.: Tuberculosis in children. *Indian. Pediat.* 3, 218 (1966).
- 422) Sogatov, O.P., et al.: The dynamics of excretory and concentration ability of the kidneys in the treatment of renal tuberculosis in children at the southern coast at the Crimea. *Pediatrica* 45, 13 (1966).
- 423) Steiner, M., et al.: Primary tuberculosis in children. I. Incidence of primary drug resistant disease in 322 children observed between the years 1961 and 1964 at the Kings Country Medical Center of Brooklyn. *New. Eng. J. Med.* 274, 755 (1966).
- 424) Trauger, D.A.: Tuberculosis in children in the United States. Trends and current status. *Clin. Pediat. (Phila)* 5, 685 (1966).
- 425) Vallet, L.: Thought drawn from the study of 500 tuberculous primo manifestations. *Rev. Tuberc. (Paris)* 30, 512 (1966).
- 426) Weingärtner, L.: On the significance of corticoids in the therapy of child tuberculosis. *Z. Aerzt. Fortbild. (Jena)* 60, 395 (1966).
- 427) Wenlund, D.E.: Pulmonary nodules, fever, and hepatosplenomegaly in a 2-month-old child. *JAMA* 196, 276 (1966).
- 428) Al'tman, E.M.: The effect of chronic tonsillitis on the course of tubercular bronchoadenitis in children. *Probl. Tuberk.* 45, 78 (1967).
- 429) Ambs, E., et al.: Tuberculous abscess of the upper arm with regional lymphadenitis as a consequence of injection in two siblings. *Med. Klin* 62, 1050 (1967).
- 430) Arthur, L.: Congenital tuberculosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 60, 19 (1967).

- 431) Aseev, D.D., et al.: Experience in the practical reduction and elimination of tuberculosis among children in Klin. *Pediatrica* 46, 64 (1967).
- 432) Belsey, M.A.: Tuberculosis and varicella infections in children. *Amer. J. Dis. Child.* 113, 444 (1967).
- 433) Blair, A.W.: Indolent non-caseating mycobacterial tuberculosis. *Arch. Dis. Child.* 42, 294 (1967).
- 434) Bordia, N.L.: Diagnosis of tuberculous meningitis in India. *J. Indian. Med. Ass.* 48, 489 (1967).
- 435) Brander, E., et al.: Five cases of child tuberculosis caused by strains primarily resistant to all 3 main antituberculosis drugs. *Scand. J. Resp. Dis.* 48, 76 (1967).
- 436) Buchan, T.: Primary tuberculosis in African children. *Cent. Afr. J. Med.* 13, 134 (1967).
- 437) Capehart, R.J.: Tuberculosis today. Diagnosis and preventive treatment of tuberculosis in children. *J. Kansas. Med. Soc.* 68, 226 (1967).
- 438) Ceapă Gropineanu, M., et al.: Immediate and late results of treatment of tuberculous meningoencephalitis in children. *Rev. Medicochir. Iasi.* 71, 891 (1967).
- 439) Ceapă Gropineanu, M.: Effectiveness of chemoprophylaxis in a children's unit. *Rev. Medicochir. Iasi.* 71, 353 (1967).
- 440) Cavalho, A. de: Tuberculosis in childhood. *Rev. Brasil. Med.* 24, 881 (1967).
- 441) Catena, E., et al.: The cure of tuberculosis in patients with primary infections at her first verification. *Arch. Tisiol.* 22, 115 (1967).
- 442) Cholak, B.E.: Rare case of tuberculosis of the tongue in a patient with tubercular bronchadenitis. *Probl. Tuberk.* 45, 89 (1967).
- 443) Claičiu, I.: "Directed selectively differential" chemoprophylaxis. *Z. Tuberk.* 126, 36 (1967).
- 444) Debroise, A., et al.: Incidence and clinical forms of tuberculosis in childhood in the Pediatric service of the Centre Hospital Université de Dakar. *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc.* 12, 416 (1967).
- 445) Considerations on some cases of tuberculosis on the young people of Bassa Lodigiana, daily workers in Milan. *Lotta Tuberc.* 37, 220 (1967).
- 446) Fields, J. A.: Tuberculous mastoiditis. *Laryngoscope* 77, 489 (1967).
- 447) Fourati, M., et al.: The destroyed lung in Tunesian children. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 6, 361 (1967).

- 448) Frolova, V.M.: Secondary manifestations of the antibacterial therapy of tuberculosis in children. Probl. Tuberk. 45, 32 (1967).
- 449) Goedde, H.W., Schloot, W., Beukmann, H.G.: Chemotherapie (Basel) 12, 61 (1967).
- 450) Görgényi, O., et al.: Treatment of adult type pulmonary tuberculosis in adolescents, with special reference to pneumothorax therapy. Orv. Hetil. 108, 487 (1967).
- 451) Lacerda, A. de: Secondary antitubercular drugs in the treatment of childhood tuberculosis. Rev. Port. Pediat. 30, 149 (1967).
- 452) Lichtenstein, M.R.: Chicago tuberculosis prophylaxis program for children. Tuberculosis 24, 4 (1967).
- 453) Lorber, J.: Tuberculous iridocyclitis and sclerokeratitis followed by tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in an infant. J. Proc. Roy. Soc. Med. 60, 894 (1967).
- 454) Maksjutinskaia, O.V.: Urinary excretion of 4-pyridoxic acid by children aged 2-3 years. Vop. Pitan. 26, 83 (1967).
- 455) Mayol, P.M., et al.: Management of tuberculosis in children. Bol. Asoc. Med. P. Rico 59, 20 (1967).
- 456) McGeorge, M., et al.: Childhood tuberculosis in Otago. New Zeal. Med. J. 66, 526 (1967).
- 457) Mikheeva, G.A., et al.: The effect of combined (corticosteroid and antibacterial) therapy on nonspecific immunologic reactivity indices in tuberculous children during the 1st years of life. Vop. Okhr. Materin. Dets. 12, 40 (1967).
- 458) Milosević, K., et al.: Chronic tuberculosis in children. Tuberkuloza 19, 625 (1967).
- 459) Murillo de Guerra, G.: Mutual concern among children being treated for tuberculosis. J. Amer. Med. Wom. Ass. 22, 654 (1967).
- 460) Nemir, R.L., et al.: Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double blind study. II. Further term Observations. Amer. Rev. Resp. Dis. 95, 402 (1967).
- 461) N.N.: Symposium on the treatment of childhood tuberculosis. Rev. Port. Pediat. 30, 59 (1967).
- 462) N.N.: Round table discussion: Effectiveness of chemotherapy of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Bacáu, 29-30. November 1965. Rev. Medicochir. Iasi 70, 483 (1966).
- 463) Oliveira, M.P. de: Therapy of tuberculosis in childhood. Rev. Port. Pediat. 30, 171 (1967).

- 464) Omodel Zorini, A.: Remote results of antitubercular chemoprophylaxis and its current applications. Ann. Ist. Forlanini 27, 315 (1967).
- 465) Paul, F.: Tuberculosis meningitis in children in the Department of Paediatrics over a ten-year period. Singapore Med. J. 8, 102 (1967).
- 466) Paul, F.M.: A review of primary complexes in the Department of Paediatrics over a ten-year period. Singapore Med. J. 8, 9 (1967).
- 467) Pesić, V., et al.: Tuberculosis of the newborn. Med. Glas. 21, 256 (1967).
- 468) Pokhitonova, M.P.: Achievements in the treatment and prevention of tuberculosis in children during the last 50 years. Pediatriia 46, 3 (1967).
- 469) Prosvirnova, V.N.: Experience in therapy and restoration to health at a kindergarten-sanatorium in Lugansk. Probl. Tuberk. 45, 18 (1967).
- 470) Rachinskii, S.V.: Use of corticosteroids in complex treatment of several forms of tuberculosis in young children. Probl. Tuberk. 45, 17 (1967).
- 471) Raic, F.: On the therapy of tuberculous meningitis in children. Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 136, 285 (1967).
- 472) Robins, R.H.: Tuberculosis of the wrist and hand. Brit. J. Surg. 54, 211 (1967).
- 473) Sabido, F.: Treatment of tuberculosis in children. Rev. Port. Pediat. 30, 109 (1967).
- 474) Saviano, G., et al.: Clinical aspects of pulmonary tuberculosis in the first 20 years of life. Arch. Tisiol. 22, 684 (1967).
- 475) Saviano, G., et al.: Studies of tuberculosis in the first 12 years of life in subjects with initially detected in the Centro Diagnostico dell' Istituto Principi di Piemonte di Napoli. Arch. Tisiol. 22, 679 (1967).
- 476) Shanholtz, M.I.: Identification and chemoprophylaxis of tuberculous infection. Virginia Med. Monthly 48, 159 (1967).
- 477) Slutskala, G.M., et al.: Clinical picture and diagnosis of tubercular mesadenitis in children under antibacterial therapy. Probl. Tuberk. 45, 27 (1967).
- 478) Smith, M.H.: Tuberculosis in adolescents: characteristics, recognition, management. Clin. Pediat. (Phila.) 6, 9 (1967).
- 479) Steinbeck, P., et al.: Recommendation of the problemkommission Lungenkrankheiten und Tuberkulose for drug therapy of tuberculosis. Z. Tuberk. 127, 149 (1967).

- 480) Steiner, M.: Newer and second-line drugs in the treatment of drug-resistant tuberculosis in children. *Med. Clin. M. Amer.* 51, 1153 (1967).
- 481) Székely, E.: Changes in the diagnosis and therapy of bronchial perforation during the past 10 years. *Orv. Hetil.* 108, 343 (1967).
- 482) Tétina, G.F., et al.: Tuberculous inflammation of the eye in children. *Oftal. Zh.* 22, 542 (1967).
- 483) Villar, T.G.: Prevention and treatment of bronchostenotic complications in childhood tuberculosis. *Rev. Port. Pediat.* 30, 141 (1967).
- 484) Vishnevskaja, V.D., et al.: Late results of sanatorium therapy of tubercular osteitis in children. *Probl. Tuberk.* 45, 84 (1967).
- 485) Wallace, H.M.: Childhood tuberculosis with reference to the American Indian. *Public Helth Rep.* 82, 30 (1967).
- 486) Vatrín, E.: Palpebral cold abscess revealing a tuberculous maxillary sinusitis. *Bull. Soc. Phthal. Franc.* 67, 1124 (1967).
- 487) Avery, M.E., et al.: Diagnosis and treatment: approaches to newborn infants of tuberculous mothers. *Pediatrics* 42, 519 (1968).
- 488) Barras, G.: The role of hilar and parachymatis calcifications in the onset, localization and development of common tertiary pulmonary tuberculosis. *Rev. Med. Suisse Rom.* 88, 22 (1968).
- 489) Belzer, I.S.: 1967 South Dakota tuberculosis morbidity report. *S. Dakota J. Med.* 21, 142 (1968).
- 490) Boal, M.R., et al.: Abdominal localization of tuberculosis in African children in Dakar (apropos of 55 cases). *Ann. Pediat. (Paris)* 15, 761 (1968).
- 491) Bonforte, R.J., et al.: Tuberculous meningitis due to drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis hominis*. *Pediatrics* 42, 969 (1968).
- 492) Ciaccia, A. Jr., et al.: Epidemiological and clinical aspects of tuberculosis in the adolescent age. Sample studies made in the 5-year period 1962-1966 in the province of Ferrara. *Lotta Tuberc.* 38, 451 (1968).
- 493) Couchot, J., et al.: Alternate day administration of prednisone in the treatment of various pediatric diseases. *Thérapie* 23, 919 (1968).
- 494) Couve, P.: Tuberculosis in childhood and the antituberculosis campagne. *Rev. Tuberc. (Paris)* 32, 903 (1968).
- 495) Czarnowska, B., et al.: Hypersensitivity to antituberculous drugs in children. *Gruzlica* 37, 23 (1968).
- 496) Delaire, J., et al.: Primary tuberculous infection of the oral mucosa. *Actualites Odontostomat.* 22, 273 (1968).

- 497) Deodato, M.: Kinetic-epidemiological study of tuberculosis in the first 20 years of life in some provinces of central-eastern Italy. *Lotta Tuberc.* 36, 343 (1968).
- 498) Donato di Paolo, V., et al.: Pulmonary tubercular processes in adolescence. Epidemiological findings and preventive and therapeutic guidelines. *Lotta Tuberc.* 36, 442 (1968).
- 499) Dougherty, R.J.: Child centered preventive treatment for tuberculosis. *J. Med. Soc. New Jersey* 65, 12 (1968).
- 500) Firsowa, V.A., et al.: Criteria of the activity of the tubercular process in patients with tubercular lesions of the eyes. *Probl. Tuberk.* 46, 55 (1968).
- 501) Forino, S.M., et al.: Tubercularization and tubercular morbidity from birth to 20 years of age in the Province of Venice. *Lotta Tuberc.* 36, 432 (1968).
- 502) Fresh, R.S.: Tuberculous meningitis. The clinical pattern of sterile meningitis, pneumonitis, and hydrocephalus and spinal cord lesions. A study of 14 patients seen between 1950 and 1967. *Radiology* 91, 1129 (1968).
- 503) Ganshorn, A., et al.: Differences between the protein binding of newborns and adults and their importance for pharmacological action. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path.* 360, 177 (1968).
- 504) Giobbi, A., et al.: Tuberculosis in the first 20 years of life in the provinces of Genoa and Milan. *Lotta Tuberc.* 36, 404 (1968).
- 505) Jorgényi-Grotzke, I.: The current aspects of tuberculosis in children in Hungary. *Beitr. Klin. Infereck. Tuberk.* 136, 80 (1968).
- 506) Kolli, V., et al.: Incidence of tuberculous infection in children under 14 years of age in the town of Krakow. *Pediatrics (Slovak)* 17, 343 (1968).
- 507) Kondzik, M., et al.: Congenital tuberculosis due to urinary tract tuberculosis in the mother. *Pol. Med. S. T.* 640 (1968).
- 508) Kristlain, J.R., et al.: Infantile tuberculosis of bovine origin and its evolution in the past 10 years in France. *Pediatrics* 23, 747 (1968).
- 509) Kusova, E.M., et al.: Involvement of the bronchi in children with a chronic course of primary tuberculosis. *Soviet Med.* 10, 10 (1968).
- 510) Hishinec, T.M.: Hospital care for the tuberculous child. *Amer. J. Nurs.* 68, 1013 (1968).
- 511) Izykov, M.I.: Limits of the effectiveness of sanatorium, antitubercular and antibacterial treatment of tubercular lesions in children and adolescents. *Probl. Tuberk.* 46, 52 (1968).
- 512) Krebs, A.: Die Wirkungsweise der "Tuberkulostatika". Konsequenzen für die Therapie. *Z. Tuberk.* 126, 206 (1968).

- 13) Lawin, P.: Praxis der Intensivbehandlung. G. Thieme, Stuttgart (1968).
- 14) Leśkiewicz, H.: Permanent residual pulmonary lesions following primary tuberculosis to antituberculous chemotherapy. Pol. Med. J. 7, 127 (1968).
- 15) Lupascu, I., et al.: Treatment of tuberculosis in childhood. Pediatria (Bucur.) 17, 157 (1968).
- 16) Majewska-Zajewska, H., et al.: Results of treatment of sputum-positive children during the course of respiratory tract tuberculosis. Pediat. Pol. 43, 1385 (1968).
- 17) Mallet, R., et al.: Diffuse bone tuberculosis in infants (spina ventosa generalisata). Ann. Pediat. (Paris) 15, 554 (1968).
- 18) Meade, G.M.: Chemoprophylaxis of tuberculosis. GP. 38, 113 (1968).
- 19) Mishina, R.G.: Results of the treatment of children and adolescents in the early period of primary tuberculosis infection. Probl. Tuberk. 46, 11 (1968).
- 20) Mordinsky, K., et al.: Resistance of Mycobacterium tuberculosis to the major antitubercular drugs in pulmonary tuberculosis in children and youth previously untreated. Gruzlica 36, 715 (1968).
- 21) Müller, J.: Follow-up studies on the prognosis of open pulmonary tuberculosis in children and adolescents following chemotherapy. Prax. Pneumol. 22, 685 (1968).
- 22) Nabokova, L.S.: Effectiveness of antibacterial therapy of lung tuberculosis in degenerated stage in children and adolescence. Pediat. Akush. Ginek. 5, 5 (1968).
- 23) Netakhata, Zh.N., et al.: Ulcerative disorder of the intestine combined with perforation in a child with tuberculosis and sepsis. Klin. Khir. (Kiev) 7,74 (1968).
- 24) Nigmatov, K.I., et al.: Some criteria of the activity of tuberculomas in children in primary tuberculosis. Probl. Tuberk. 43, 23 (1968).
- 25) N.N.: Treatment of tuberculosis. Arch. Argent. Pediat. 66, 208 (1968).
- 26) N.N.: Recommendations of the problem commission on "Lung diseases and tuberculosis" for the chemotherapy of tuberculosis. Z. Arztl. Fortbild. (Jena) 62, 116 (1968).
- 27) Osato, T., et al.: Studies on infection by drug resistant tubercle bacilli. 2. Primary drug resistance in children. Kekkaku 43, 431 (1968).
- 28) Pascal, M., et al.: Research on tubercular infection in children in the vicinity of Galati, 8th district. Rev. Medicochir. Iasi 72, 873, (1968).

- 529) Pokhitonova, M.P., et al.: Clinical aspects and treatment of rounded tubercular foci in children. *Probl. Tuberk.* 46, 12 (1968).
- 530) Prosvirnova, V.N.: Therapeutic and preventive work in specialized antituberculous nurseries and kindergartens. *Pediat. Akush. Ginek.* 5, 22 (1968).
- 531) Rabelo, R.F.: The intermittent scheme of curative drug therapy in childhood tuberculosis. *J. Brasil. Doenc. Torac.* 4, 21 (1968).
- 532) Radovoci, P., et al.: Pulmonary tuberculosis and heart diseases. *Pediatrica (Bucur)* 17, 351 (1968).
- 533) Ramachandran, R.S.: Tuberculosis in children. experience with 1284 cases. *Indian. Pediat.* 5, 564 (1968).
- 534) Rosenberg, M., et al.: Current approach in tuberculosis in childhood. (105 ref.) *Pediat. Clin. N. Amer.* 15, 513 (1968).
- 535) Schonell, M.E., et al.: Disseminated infection with mycobacterium avium: I. Clinical features, treatment and pathology. *Tubercle* 49, 12, (1968).
- 536) Sehm, G.: Detection and course of pulmonary tuberculosis in mothers with tuberculosis with special regard to the problem of infection within the family. *Prax. Pneumol.* 22, 488 (1968).
- 537) Skripko, V.P., et al.: A lymph node cavern in a child with meningeal tuberculosis. *Probl. Tuberk.* 46, 83 (1968).
- 538) Steinbrück, P.: Die moderne Therapie. *Zschr. Ärztl. Fortbild.* 62, 116 (1968).
- 539) Steiner, M., et al.: Primary tuberculosis in children. 2. Correlation of susceptibility patterns of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from children with those isolated from source cases as an index of drug-resistant infection in a community. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 98, 201 (1968).
- 540) Tempel, C.W.: Tuberculosis prevention: The child centered program. *GP* 37, 99 (1968).
- 541) Unger, H.H., et al.: On the oculoarticular syndrome. 77 children with corneal band degeneration in uveitis. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 152, 51 (1968).
- 542) Vaillaud, J.C., et al.: Current aspects of congenital tuberculosis. Review of the literature apropos of a case beginning as otitis. *Poumon Coeur* 24, 209 (1968).
- 543) Vojtek, V.: Urgent problems of child tuberculosis in Czechoslovakia. *Cesk. Pediat.* 23, 271 (1968).

- 544) Wistenberg, H., et al.: Pediatric guidelines. 5. Therapy of tuberculosis. Z. Ärztl. Fortbild. (Jena) 62, 117 (1968).
- 545) Zuev, Ia.: Chronic suppurative otitis media in children with osteoarticular tuberculosis. Vestn. Otorinolaring. 30, 44 (1968).
- 546) Beliatskaia, N.G., et al.: Experience in the therapy of children by a single administration of antitubercular agents of the 1st series. Probl. Tuberk. 47, 63 (1969).
- 547) Beliatskaia, N.G., et al.: Peculiarities of newly detected primary tuberculosis in children. Pediatriia 48, 66 (1969).
- 548) Bhakoo, O.N., et al.: Tuberculosis in children. Indian. J. Pediat. 36, 65 (1969).
- 549) Blackall, P.B.: Tuberculosis: maternal infection of the newborn. Med. J. Aust. 2, 1055 (1969).
- 550) Blaha, H., Petersen, K.F.: Grundsätze der Chemotherapie. Fortschr. Med. 87, 571 u. 577 u. 610 (1969).
- 551) Cohen, S.N., et al.: Newborn infants of tuberculous mothers, further comment. Pediatrics 43, 303 (1969).
- 552) Dachler, C.: Report on 5 cases of congenital tuberculosis. Possibility of achieving a sterilization magna by intensive and early therapy in the one case of congenital tuberculosis by deglutition. Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 139, 40 (1969).
- 553) Dolgova, L.G.: Clinico-immunological changes in children with tuberculosis during therapy. Sovet. Med. 32, 130 (1969).
- 554) Durfee, M.L., et al.: The treatment of tuberculosis in children. Amer. Rev. Resp. Dis. 99, 304 (1969).
- 555) Fossati, C.: On the use of a non-steroid anabolic agent in a group of children with pulmonary tuberculosis. Clin. Ter. 51, 561 (1969).
- 556) Founier, A., et al.: Recall of some original truths about the treatment of primary tuberculosis infection in children. J. Sci. Med. Lille 87, 223 (1969).
- 557) Fraser, R., Fischer, D.A., Moulding, TH., Lester, W.: Kongr. Veterans Administration, Cleveland (1969).
- 558) Freerksen, E.: Drug therapy of tuberculosis in the child. Mschr. Kinderheilk. 117, 513 (1969).
- 559) Galbraith, J.D., et al.: Tuberculosis in Indian children: primary pulmonary tuberculosis. Canad. Med. Ass. J. 100, 497 (1969).
- 560) Gerbeaux, J.: Primary tuberculosis in children. Maroc. Med. 49, 116 (1969).

- 561) Giammona, St., et al.: Massive lymphadenopathy in primary pulmonary tuberculosis in children. Amer. Rev. Resp. Dis. 100, 480 (1969).
- 562) Gordeeva, M.V.: Long-term observations of children with primary form of pulmonary tuberculosis undergoing prolonged therapy with antibacterial agents. Probl. Tuberk. 47, 47 (1969).
- 563) Goya, E., et al.: A case of gangliotracheal perforation in a body with primary tuberculous infection. Torax 18, 115 (1969).
- 564) Grislain, J.R., et al.: Tuberculosis of bovine origin in children and its evolution in France during the last 10 years. Arch. Franc. Pediat. 26, 240 (1969).
- 565) Haslhofer, L.: Primary congenital middle ear tuberculosis in an infant. Arch. Klin. Exp. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk. 193, 236 (1969).
- 566) Hreniuc, R., et al.: Transaminases in infantile tuberculosis in the course of chemotherapy. Rev. Medicochir. Iasi 73, 895 (1969).
- 567) Hughes-Davies, T.H.: Tuberculosis in childhood. Lancet 2, 215 (1969).
- 568) Iurkina, Ai., et al.: Treatment of tuberculosis in children. Vop. Okhr. Materin. Dets. 14, 38 (1969).
- 569) Kornilova, Z.Kh.: Paraspecific reactions in children with tuberculosis. Probl. Tuberk. 47, 69 (1969).
- 570) Kornilova, Z. Kh., et al.: The clinical picture and diagnosis of primary tuberculosis in children with phlyctenulous lesions of the eyes. Probl. Tuberk. 47, 48 (1969).
- 571) Khruleva, T.S.: Organization and methods of intravenous administration of antibacterial agents in treatment of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Probl. Tuberk. 47, 30 (1969).
- 572) Kim, A.C.H.: Tuberculosis of the bronchi in children and adolescents. Pediatriia 48, 62 (1969).
- 573) Krebs, A.: Experimentelle Chemotherapie der Tuberculose. Z. Erkrank. Atmungsorg. 130, 417 (1969).
- 574) Krushevskaja, G.M., et al.: Prevention of tuberculosis in infants and young children exposed to tuberculous infection. Probl. Tuberk. 47, 13 (1969).
- 575) Leśkiewicz, H., et al.: Current outlines of chemoprophylaxis in children and youth. Gruzlica 37, 879 (1969).
- 576) Leśkiewicz, H., et al.: Modernized indications for chemoprophylaxis of tuberculosis in children and adolescents. Pediat. Pol. 44, 1039 (1969).

- 77) Lifshits, F.B., et al.: Treatment of adolescents with pulmonary tuberculosis by the method of single administration of the daily dose of antitubercular agents. Probl. Tuberk. 47, 55 (1969).
- 78) Lipkina, E.A.: Causes of development of neglected forms of osteo-articular tuberculosis in children. Probl. Tuberk. 47, 34 (1969).
- 79) Lloyd, A.V.: Review article. Tuberculosis in childhood. E. Afr. Med. J. 46, 481 (1969).
- 80) Ludes, H.: Über einige neuere Probleme aus der Tuberkuloseklinik unter besonderer Berücksichtigung epidemiologischer, diagnostischer, prognostischer und prophylaktischer Aspekte. LVM 133, 139 (1969).
- 81) Lupascu, I., et al.: Grave tuberculosis aggravation due to unprotected corticoid therapy. Pediatria (Bucur) 18, 175 (1969).
- 82) Lupascu, I.: Congenital tuberculosis. Pediatria (Bucur) 18, 289 (1969).
- 83) Mazur, G., et al.: Minimal sputum positive pulmonary tuberculosis in school children and young persons. Gruzlica 37, 1065 (1969).
- 84) Meetić, D., et al.: Erythrocyte transaminase activity in infantile malnutrition: in vivo and in vitro response to vitamin B6. Helv. Paediat. Acta 24, 183 (1969).
- 85) Mircea, R., et al.: Dental caries in tuberculous children. Rev. Stomat. (Paris) 70, 343 (1969).
- 86) Mitchison, D.A.: Internat. Tbk.-Konferenz New York, 2.-6.9.1969.
- 87) Mitinskaia, L.A., et al.: Chemotherapy and chemoprophylaxis in children's sanatorial antituberculous institutions. Probl. Tuberk. 47, 11 (1969).
- 88) Mlodik, M.G., et al.: Treatment of chronic tonsillitis in tuberculous children. Probl. Tuberk. 47, 33 (1969).
- 89) Rachinskii, S.V., et al.: Peculiarities of clinical aspects and differential diagnosis of tuberculosis in early childhood. Pediatriia 48, 57 (1969).
- 90) Ragazzini, F.: Corticosteroids in therapy of childhood tuberculosis. Minerva Pediat. 21, 2082 (1969).
- 91) Riazanova, A.I., et al.: Treatment of tuberculosis in children and adolescents with antitubercular drugs of the 2nd group. Probl. Tuberk. 47, 30 (1969).
- 92) Robakiewicz, M., et al.: Tuberculin skin sensitivity to PPD RT 23 with Tween 80 and the degree of tuberculous changes in bone and joint tuberculosis in children and adolescents. II. Gruzlica 37, 741 (1969).

- 593) Robakiewicz, M., et al.: Tuberculin skin sensitivity to PPD RT 23 with Tween 80 and the degree of tuberculous changes in bone and joint tuberculosis in children and adolescents. I. Gruzlica 37, 731 (1969).
- 594) Roslik, S.M.: Prevention of the development of general forms of tuberculosis in children and adolescents. Pediat. Akush. Ginek. 4, 24 (1969).
- 595) Rozenfel'd, R.M., et al.: Significance of immunologic reactions and blood protein determination in the assessing of effectiveness of antibacterial therapy in children with tuberculosis. Probl. Tuberk. 47, 34 (1969).
- 596) Saxena, S., et al.: Congenital tuberculosis. Indian. Pediat. 6, 48 (1969).
- 597) Singer, B.: Neonatal tuberculosis. S. Afr. Med. J. 43, 51 (1969).
- 598) Smoler, J., et al.: Tuberculous otitis media. Laryngoscope 79, 488 (1969).
- 599) Thomet, G., et al.: Evolution of tubercular primary infections in children. Arch. Franc. Pediat. 26, 238 (1969).
- 600) Virchow, Ch.: Therapeutical aspects in chronic pulmonary tuberculosis. Respiration (Basel) 26, 65 (1969).
- 601) Walter, A.M., Heilmeyer, L.: Antibiotikafibel, 3. Aufl., G. Thieme, Stuttgart (1969).
- 602) Wilkinson, M.C.: Tuberculosis of the hip and knee treated by chemotherapy, synovectomy, and debridement. A follow-up study. J. Amer. Med. Wom. Ass. 51, 1343 (1969).
- 603) Wilkinson, M.C.: Tuberculosis of the spine treated by chemotherapy and operative debridement. A long-term follow-up study. J. Amer. Med. Wom. Ass. 51, 1331 (1969).
- 604) Wolfsdorf, J., et al.: Tuberculosis in children. Clin. Notes Resp. Dis. 7, 3 (1969).
- 605) Ziegler, E., et al.: Excretion of pyridoxic acid in newborns with its modification by pyridoxine loading. Int. Z. Vitaminforsch. 39, 192 (1969).
- 606) Adamova, E.A., et al.: Side effects in children and adolescents with pulmonary tuberculosis during treatment with 2nd series preparations. Probl. Tuberk. 48, 30 (1970).
- 607) Bauer, R.G.: Hospitalization of multiparous mothers with active tuberculosis. Probl. Tuberk. 48, 12 (1970).

- 08) Belova, L.G., et al.: Differential diagnosis of tuberculosis and other lung diseases in children and adolescents. Probl. Tuberk. 48, 17 (1970).
- 09) Bethge, W.: Wirkung und Nebenwirkung bei einmaliger und unterteilter Verabreichung der Tagesdosis von Tuberkulostatika. Z. Erkrank. Atmungsorg. 133, 426 (1970).
- 10) Bösenberg, H.: Fortschritte und Enttäuschungen bei der Tuberkulosebekämpfung. Med. Welt 21, 2029 (1970).
- 11) Cremin, B.J., et al.: Multiple bone tuberculosis in the young. Brit. J. Radiol. 43, 638 (1970).
- 12) Deburge, A.: Klinische Aspekte und therapeutische Indikationen bei der Pottschen Krankheit. Rev. Med. (Paris) 927, 948 (1970).
- 13) Dolezalová, K., et al.: Tuberculosis in infancy. Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Karlovy Univ. (Suppl) 13: Suppl 2, 187 (1970).
- 14) Dubois, M.: Current aspects of osteoarticular tuberculosis in children. Ann. Pediat. (Paris) 17, 649 (1970).
- 15) Evtod'eva, M.Ia., et al.: The clinical significance of urinary hydroxyproline and mucoprotein determination in childhood tuberculosis. Probl. Tuberk. 48, 27 (1970).
- 16) Ganiev, K.G.: The clinical picture, course and treatment of focal pulmonary tuberculosis in adolescents under current conditions. Probl. Tuberk. 48, 5 (1970).
- 17) Gierhake, W.: Alterstuberkulose. Prax. Pneum. 24, 1 (1970).
- 18) Gilly, R., et al.: Present state of primary tuberculosis in children. Rev. Lyon Med. 19, Suppl 71 (1970).
- 19) Gilly, R., et al.: Current state of primary tuberculosis in children in Rhône department. Ann. Pediat. (Paris) 17, 693 (1970).
- 20) Kato, T., et al.: Renal tuberculosis with inguinal gravitation abscess in a child. Acta Urol. Jap. 16, 369 (1970).
- 21) Keay, A.J.: Atypical mycobacterial infection in children. J. Irish. Med. Ass. 63, 98, (1970).
- 22) Kostromina, V.P.: Properdin level and complement activity of blood serum in children with tuberculosis receiving antibacterial therapy. Probl. Tuberk. 48, 47 (1970).
- 23) Lupascu, I.: Problems of tuberculosis in children. Pediatria (Bucur) 19, 545 (1970).
- 24) Lavedrine, J.: Infantile tuberculosis in rural areas. Ann. Pediat. (Paris) 17, 631 (1970).
- 25) Lebedeva, T.G., et al.: Clinico-immunological studies of children at remote periods after treatment for tuberculosis. Probl. Tuberk. 48, 49 (1970).

- 626) Lebedeva, L.V., et al.: Prevention of tuberculosis among children born into families infected with tuberculosis. Probl. Tuberk. 48, 1 (1970).
- 627) Louchet, E., et al.: Present aspects of miliary tuberculosis in children. Marseille Med. 107, 25 (1970).
- 628) Mande, R.: Respective roles of chemoprophylaxis and BCG in the prevention of infantile tuberculosis. Ann. Pediat. (Paris) 17, 660 (1970).
- 629) Meyer, B., et al.: Chemoprophylaxis of tuberculous infection in pre-allergic state. Ann. Pediat. (Paris) 17, 672 (1970).
- 630) Miller, F.J.: The prevention and treatment of tuberculosis in childhood. Practitioner 204, 117 (1970).
- 631) Narain, R.: The treatment of tuberculosis in children. Amer. Rev. Resp. Dis. 101, 805 (1970).
- 632) N.N.: Treatment of childhood tuberculosis. Rev. Chile Pediat. 41, 1063 (1970).
- 633) Prosvirnova, V.N.: Results of preventive chemotherapy of children in a sanatorium-type children's institution (nursery-kindergarten). Probl. Tuberk. 48, 4 (1970).
- 634) Protsenko, K.A., et al.: Preventive measures contributing to reduction of tuberculosis incidence in children. Probl. Tuberk. 48, 16 (1970).
- 635) Pugachev, V.S., et al.: State of the bronchi in children and adolescents with hematogenous disseminated tuberculosis of the lungs. Probl. Tuberk. 48, 27 (1970).
- 636) Radenbach, K.L.: Moderne Therapie der Lungentuberkulose. Ärztl. Fortbild. 6, 386 (1970).
- 637) Rol'e, Ziu.: Organization of therapeutic service in children with osteoarticular tuberculosis in the USSR. Ortop. Traum. Protez. 31, 16 (1970).
- 638) Santoni, N., et al.: Rare case of tuberculosis with primary skin localization in an 8-month-old girl. Minerva Pediat. 22, 2480 (1970).
- 639) Steiner, M., et al.: Primary drug resistant tuberculosis in children. A continuing study of the incidence of disease caused by primarily drug-resistant organisms in children observed between the years 1965 and 1968 at the Kings Country Medical Center of Brooklyn. Amer. Rev. Resp. Dis. 102, 75 (1970).
- 640) Subbotskii, A. Sh., et al.: Use of single daily dose of tuberculostatic preparations of extrapulmonary tuberculosis in children. Probl. Tuberk. 48, 64 (1970).

- 41) Suda, J.: Renal tuberculosis in childhood and adolescence. *Prax. Pneumol.* 24, 711 (1970).
- 42) Trigub, N.I., et al.: Changes in the peripheral lymph nodes in children and adolescents from bacillary contacts. (Clinico morphological data). *Probl. Tuberk.* 48, 22 (1970).
- 43) Badea, D., et al.: Effectiveness of preventive hospitalization of children in the area of the Antituberculosis Dispensary of Ploesti, studied from the viewpoint of collaboration of the dispensary and preventory. *Ftiziologia* 20, 173 (1971).
- 44) Busilâ-Corâbianu, E., et al.: Aspects of pulmonary tuberculosis at puberty (age 11-14). *Pediatrics (Bucur)* 20, 53-60 (1971).
- 45) Campos, L.D., et al.: Current treatment of meningeal tuberculosis in the Roberto Rangel Lima children's pavillon of the Rafael de Paula Souza Health Center, H.E. *Rev. Brasil. Med.* 28, 375 (1971).
- 46) Carlier, G., et al.: Stomatologic manifestations of initial tuberculosis. *Lille Med.* 16, 313 (1971).
- 47) Certain, D.A., et al.: Tuberculosis infection in patients under 14 years of age, detected by tuberculin test, in 2 areas of the municipality of Sao Paulo. *Rev. Sande. Publica* 5, 51 (1971).
- 48) Coudreau, H.: Prevention of tuberculous primary infection. *Cah. Med.* 12, 779-785 (1971).
- 49) Crofton, J.: Beitrag der Chemotherapie zur Überwindung der Tuberkulose als Volkskrankheit. *Dtsch, med. J.* 22, 1-6 (1971).
- 50) Edwards, P.Q.: Comments of logistics of chemoprophylaxis of tuberculosis. *Chest* 59, 589 (1971).
- 51) Ehrlich, R.M., et al.: Urogenital tuberculosis in children. *J. Urol* 105, 461-465 (1971).
- 52) De Elizalde, F.: Drug therapy of primary tuberculosis in children. *Arch. Argent. Pediat.* 69, 249 (1971).
- 53) Eule, H.: Gegenwärtiger Stand der Chemotherapie der Lungentuberkulose und ihre weitere Perspektive. *Z. Erkrank. Atmungsorg.* 134, 313-353 (1971).
- 54) Fossati, C.: On use of cobalamide in a group of hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Minerva Med.* 62, 4638 (1971).
- 55) Fox, W.: Intermittierende Chemotherapie der Lungentuberkulose. *Deutsch. Med. Wschr.* 96, 22-27 (1971).
- 56) Gaudier, B., et al.: Infantile tuberculosis: current aspects. *Lille Med.* 16, 137-145 (1971).

- 657) Gaganova, E.P., et al.: Treatment of tuberculosis in children and adolescents by single doses of tuberculostatic drugs. *Vrach. Delo*. 12, 16-17 (1971).
- 658) Gerbeaux, J., et al.: Recent drugs in the treatment of primary tuberculosis. *Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris)* 35, 315-325 (1971).
- 659) Gerbeaux, J., et al.: Current drugs in the treatment of primary tuberculosis. *Therapeutique* 47, 573-578 (1971).
- 660) Gerbeaux, J.: Current problems in primary tuberculosis in children. *Presse Med.* 79: 381-382 (1971).
- 661) Gorczynski, M.: Dental caries in children with tuberculosis treated at the Pediatric Center for Pulmonary Diseases in Rabka. *Czas. Stomatol.* 24, 1291-1299 (1971).
- 662) Khruleva, T.S., et al.: Immediate results of intravenous chemotherapy of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Probl. Tuberk.* 49, 20 (1971).
- 663) Kibrik, B.L., et al.: Intravenous chemotherapy of pulmonary tuberculosis and tuberculous meningitis in children and adolescents. *Sov. Zdravookhr. Kirg.* 1, 56 (1971).
- 664) Kushkhabiev, V.I.: Pathogenesis and treatment of spinal cord compression in tubercular spondylitis. *Vestn. Khir.* 106, 69 (1971).
- 665) Kuznetsov, A.Ia., et al.: Results of many years of chemical prevention of tuberculosis in children. *Pediatrica* 50, 45-50 (1971).
- 666) Lipkina, E.A., et al.: Leaf grade 1. *Lancet* 1, 240 (1972). Differential diagnosis in osteoarticular tuberculosis in children. *Pediatrica* 50, 50-54 (1971).
- 667) Lotte, A., et al.: Tuberculosis epidemiology and failures of the antituberculosis campaign for children. *Bull. WHO* 44, 1-229 (1971).
- 668) Marakusha, I.G., et al.: A comparative evaluation of the outcome of intra-articular necrectomy and focal homoplasty of defects of the head of the femur in tuberculous coxitis. *Ortop. Travmatol. Protez.* 32, 60 (1971).
- 669) Marcar, J.R., et al.: Tuberculosis in children. Experience with 132 children in the Juliana Hospital from 1960-1969. *Maandschr. Kindergeneesk.* 39, 185-208 (1971).
- 670) Menzel, K.: Childhood tuberculosis today. *Münch. Med. Wschr.* 113, 1673 (1971).
- 671) Mitinskaia, L.A., et al.: Effectiveness of chemotherapy in children with chronic tubercular infections. *Probl. Tuberk.* 49, 7-9 (1971).
- 672) Müller, W.: Zur Therapie chronischer Lungentuberkulosen. *Fortschr. Med.* 89, 1143-1147 (1971).

- 73) Nuzberg, L.I.: The value of laboratory studies in the differential diagnosis of osteo-articular tuberculosis in children. Probl. Tuberk. 49, 49-53 (1971).
- 74) Orłowsky, E.H.: Standard-Therapie der Tuberkulose. Dtsch. Med. J. 22, 17 (1971).
- 75) Rudolf, N.M., et al.: Clinical and bacteriological aspects of bacillus elimination in children and adolescents with a newly detected pulmonary tuberculosis. Pediatriia 50, 39-43 (1971).
- 76) Rushchak, V.A.: Treatment of adolescents with various forms of tuberculosis using 2nd-series tuberculostatic preparations. Vrach. Delo. 10, 90 (1971).
- 77) Saltzman, S.J., et al.: Tuberculous otitis media and mastoiditis. J. Pediat. 79, 1004 (1971).
- 78) Schmid, P.C.: Problems of tuberculosis in childhood. Oeff. Gesundheitsw. 33, 583-588 (1971).
- 79) Schütz, J.: Gegenwärtiger Stand der Tuberkulose-Therapie. Ärztl. Prax. 23, 2179-2186 (1971).
- 80) Schütz, J.: Die Bedeutung kontrollierter klinischer Prüfungen für die Praxis der Chemotherapie der Lungentuberkulose. Dtsch. med. J. 22, 6-17 (1971).
- 81) Sijapić, Z.: Miliary tuberculosis in an infant. Med. Preg. 24, 35-38 (1971).
- 82) Sokurenko, L.S.: Specific and non-specific response of the body during the treatment of children with tuberculosis. Sov. Zdravookhr. Kirg. 4, 7 (1971).
- 83) Somers, K., et al.: Childhood tuberculosis pericarditis. Chest 60, 22-28 (1971).
- 84) Starozhinskaia, T.A., et al.: The importance of organization and methods of treatment of pulmonary tuberculosis in children and adolescents in order to prevent chronic forms. Probl. Tuberk. 49, 7-10 (1971).
- 85) Tarasov, D.I., et al.: Hearing disorders in small children after the treatment with some antibiotics. Vestn. Otorinolaring, 33, 10-13 (1971).
- 86) Tizers, R.: Logistics of chemoprophylaxis of tuberculosis. Chest 59, 697 (1971).
- 87) Wunderwald, A.: Experiences with a group rated 'susceptible' to tuberculosis infection. Pneumologie 145, 57-60 (1971).
- 88) Xau, P., et al.: Current conditions of appearance of tuberculous primo-infection in children and adolescents. Mars. Med. 108, 665 (1971).

- 689) Zapasnik-Kobierska, M.H., et al.: Factors inducing change in the clinical picture of tuberculous and non-tuberculous pulmonary processes in children. *Gruzlica* 39, 832-838 (1971).
- 690) Bakholdina, A.P.: Tuberculous allergic eye diseases in children. *Oftalmol. Zh.* 27, 459 (1972).
- 691) Battin, J., et al.: Tuberculous otitis in infants. *Arch. Ranc. pediat.* 28, 990 (1971).
- 692) Bugaeva, M.I., et al.: Late results of treating children and adolescents with destructive forms of pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk.* 50, 17-20 (1972).
- 693) Gaudier, B., et al.: Tuberculous meningitis in children, a present day disease. Apropos of 16 cases. *Lille Med.* 17, 431-439 (1972).
- 694) Kshanovskii, S.A., et al.: Tuberculostatic preparations of the 2nd series in the treatment of chronic forms of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Probl. Tuberk.* 50, 38 (1972).
- 695) Lotte, A.: Tuberculosis in children: a cooperative study in Europe. *WHO Chron.* 26, 550-554 (1972).
- 696) Lukas, W.: Tuberkulose - eine seltene Krankheit? a) Diagnostik 5, 561-564 (1972).
- 697) Lukas, W.: Erfolge und Mißerfolge bei der Behandlung der Lungentuberkulose b). *Z.f. Allg. Med.* 48, 1127-1131 (1972).
- 698) Marlowe, F.I.: Primary tuberculous otomastoiditis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 81, 288 (1972).
- 699) Minicucci, E., et al.: Primary tuberculosis in siblings. Clinico-statistical study on 3000 patients treated in a preventoria. *Arch. Monaldi* 27, 44-50 (1972).
- 700) Mordasini, E.R.: Tuberkulosetherapie heute. *Schweiz. med. Wschr.* 102, 940-949 (1972).
- 701) Nowakowska, J., et al.: Case of multi-organ tuberculosis in a 2-year old boy. *Pediat. Pol.*:47, 91 (1972).
- 702) Petreanu, C., et al.: Dynamics of tuberculous meningitis between the years 1960 and 1969 in the region of Jassy. *Ftiziologia* 21, 147-156 (1972).
- 703) Popescu, C., et al.: Current aspect of osteo-articular tuberculosis in children. *Ftiziologia* 21, 177-184 (1972).
- 704) Ray, B.: Childhood tuberculosis. *J. Indian. Med. Ass.* 59, 483 (1972).

- 05) Solomon, A., et al.: Primary cavitating tuberculosis in childhood. Clin. Radiol. 23, 483 (1972).
- 06) Străuțiu, R., et al.: Epidemiological characteristics and preventive measures against tuberculosis in a region with moderate endemicity. Ftiziologia 21, 185-192 (1972).
- 07) Volodin, E.I., et al.: Contemporary problems of primary tuberculosis in young age. Voen. Med. Zh. 3, 72-4 (1972).
- 08) Bartmann, K.: Chemoprophylaxe und praeventive Chemotherapie. Internist 14, 111-117 (1973).
- 09) Cherednikova, G.V.: Immediate and late results of treatment with corticosteroid hormones of children with tuberculosis. Probl. Tuberk. 51, 46-49 (1973).
- 10) Haeflinger, F.: Einführung zum Thema: Tuberkulosebekämpfung. Internist 14, 73 (1973).
- 11) Hein, J.: Aus der Arbeit des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose. Internist 14, 75-78 (1973).
- 12) Kasarda, V.V., et al.: Results of treatment of tuberculosis in children with concomitant nonspecific diseases. Pediatriia 52, 59 (1973).
- 13) Pacheco, C.R., et al.: Clinical study of a new synthetic steroid in the treatment of pleural tuberculosis. Gac. Med. Mex. 106, 249 (1973).
- 14) Pättälä, J., et al.: Proceedings: Ambulatory chemotherapy of tuberculosis in Finland (Organis.). Z. Erkr. Atmungsorg. 138, 123 (1973).
- 15) Piataeva, E.V.: Organism reactivity to side effects of antitubercular agents in children and adolescents. Pediatriia 52, 58-59 (1973).
- 16) Radenbach, K.L.: Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie. Internist 14, 100-110 (1973).
- 17) Schwabe, K.H., Heymer, A.: Über die Notwendigkeit der optimalen stationären Therapie der Lungentuberkulose. Hippokrates
- 18) Sellars, S.L., et al.: Aural tuberculosis in childhood. S. Afr. Med. J. 47, 216-218 (1973).
- 19) Shapiro, D.A., et al.: Results of the treatment of patients with tuberculosis of the upper respiratory tract and lungs by means of an improved aerosol-inhalation device. Zh. Ushn. Nos. Gori. Bolez. 33, 77-80 (1973).
- 20) Zeilhofer, R., Eickeler, R.: Chemotherapie der Tuberkulose. Fortschr. Med. 91, 599-602 (1973).
- 21) Beaudry, P., et al.: Letter: Treatment of pulmonary tuberculosis in children. Can. Med. Assoc. J. 110, 1007-1008 (1974).

2. Über die Anwendung der einzelnen Tuberkulostatika in der Pädiatrie

INH

- 1) Loos, T.: The behaviour of the active INH-content of the cerebro-spinal fluid in tuberculous meningoencephalitis in children. Beitr. Klin. Tuberk. 126, 5-6 (1962).
- 2) Bartmann, K., Massmann, W.: Blutspiegel des INH bei Erwachsenen und Kindern. Beitr. Klin. Tuberk. 122, 239-250 (1960).
- 3) Schaefer, H.: Hydrocephalus in childhood. II. Excretion of p-amino-hippuric acid and INH in the urin. Z. Kinderheilk. 87, 379-89 (1963).
- 4) Petrovski, S., et al.: Isonicotinic acid hydrazide poisoning in a child and under experimental conditions. Tuberkuloza 15, 85-88 (1963).
- 5) Nizegorodzew, M.: Effect of INH on tuberculin allergy in BCG-vaccinated children. Gruzlica 31, 670-672 (1963).
- 6) Mande, R., et al.: The effect of systematic administration of INH on primary tuberculosis in childhood. Presentation of a '5-year-trial'. Siriraj Hosp. Gaz. 15, 398-406 (1963).
- 7) Frantik, M., et al.: Inactivation of INH in children. Probl. Tuberk. 41, 58-64 (1963).
- 8) Ankiewicz, J., et al.: Poisoning with therapeutic doses of isonicotinic acid hydrazide and tecator in a 9-year-old child. Gruzlica 32, 365-367 (1964).
- 9) Cordone, G., et al.: Action of INH on antibody production. Increase of antibody response in the child vaccinated with typhoid antigens. Minerva Pediat. 16, 1471-1473 (1964).
- 10) Fossati, C.: First experiment of antitubercular chemoprophylaxis with INH according to the Omodei-Zorini method in a group of Arabo-Libic children of Cirenaica exposed to contagious familial tuberculosis. Gazz. Med. Ital. 123, 355-360, (1964).
- 11) Krzyszkowska, A.: Comparison of tuberculin reaction of children vaccinated with BCG (Moreau) vaccine and BCG vaccine sensitive and resistant to INH and streptomycin. Gruzlica 32, 789-795 (1964).
- 12) Miyamoto, Y.: Studies on the active INH concentration in body fluids of children. J. Kumamoto Med. Soc. 38, 549-576 (1964).
- 13) Napoleone Capra, A., et al.: Status epilepticus in three children poisoned by "Hemozide B 6". Acta Neurol (Napoli) 19, 570-575 (1964).
- 14) Pawlowska, I., et al.: Level of biologically active INH in the blood serum of tuberculous children. Gruzlica 32, 1081-1086 (1964).
- 15) Rajtar-Leontiew, Z., et al.: Accidental INH-poisoning in a 2-year old child. Pediat. Pol. 39, 301-304 (1964).

- 6) Lupasco, I., et al.: Level of active INH in serum of tuberculous children. *Poumon. Coeur* 21, 1105-1114 (1965).
- 7) Fantoli, U., et al.: Changes in serum transaminase (GOT and GPT) activity in children after administration of INH. *Ann. Ist. Forlanini* 26, 480-486 (1966).
- 8) Yerushalmy, J., et al.: Prophylactic use of INH. *Pediatrics* 40, 690-693 (1967).
- 9) Pitropawslowska Weinert, M.: Studies on subclinical vitamin B6 deficiency in children treated with INH. *Pediat. Pol* 42, 775-782 (1967).
- 10) Hammond, E.C., et al.: INH therapy in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. *Brit. Med. J.* 2, 792-795 (1967).
- 11) Emanuel, B., et al.: INH-induced convulsions. Clinical manifestations and therapy of INH overdose in children. *Clin. Pediat. (Phila)* 6, 433-434 (1967).
- 12) Curry, F.J.: Prophylactic effect of INH in young tuberculin reactors. *New. Eng. J. Med.* 277, 562-567 (1967).
- 13) Leśkiewicz, H., et al.: Effect of INH prophylaxis on tuberculin reactions in children. *Gruzlica* 36, 229-237 (1968).
- 14) Theodore, A., et al.: The effect of isoniazid on performance in school. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 101, 252-257 (1970).
- 15) Khrúleva, T.S.: Concentration of free isoniazid in blood and its urinary excretion in various methods of administration to children with pulmonary tuberculosis. *Antibiotiki* 15, 177-181 (1970).

- 1) Elufimova, B.F.: Successful ethionamide therapy in two children with unfavorable course in tuberculous meningitis. Probl. Tuberk. 42, 80-81 (1964).
- 2) Fréour, P., et al.: Ethionamide in the treatment of patent tuberculous primary infections in children. Rev. Tuberc. (Paris) 27, 1269-1274 (1963).
- 3) Fréour, P., et al.: Ethionamide in the treatment of primary tuberculosis in children. Neumol. Cir. Torax 26, 149-153 (1965).
- 4) Fréour, P., et al.: Rectally administered ethionamide in the treatment of primary tuberculosis in children.
- 5) Fréour, P., et al.: Ethionamide in the treatment of primary tuberculosis in children. Rev. Esp. Tuberc. 34, 353-358 (1965).
- 6) Friedmann, E.: Photodermatitis in two children treated with ethionamide. Th 1314 (Trecator). Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 73, 510-511 (1966).
- 7) Gerbeaux, J., et al.: Use of thioamides in primary and postprimary tuberculosis in children with the exclusion of meningitis. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 116, 1575-1589 (1965).
- 8) Giraud, P., et al.: The place of ethionamide in the treatment of severe primary infections in children and infants. Ann. Pediat. (Paris) 12, 202-208 (1965).
- 9) Krukowska, H., et al.: Attempted therapy of tuberculosis in children with ethionamide (Th 1314). Gruzlica 30, 627-640 (1962).
- 10) Makhamatov, K.M., et al.: Status of thiamine metabolism in children with tubercular meningitis. Probl. Tuberk. 48, 53-55 (1970).
- 11) Peroncini, J., et al.: Experiences in the use of 4,4'-diisoamyl-oxythiocarbanilide (D.A.T.C.) in mediastinal and peripheral lymph node tuberculosis in children. Sem. Med. (B Air) 124, 693-708 (1964).
- 12) Rachinski, S.V., et al.: Ethionamide in the treatment of young tuberculous children. Probl. Tuberk. 49, 39-42 (1971).
- 13) Sarroy, C., et al.: 4-4'-diisoamyl-oxythiocarbanilide (Isoxyl) in the treatment of primo-infections in children and infants. Progr. Med. (Paris) 93, 693-701 (1965).
- 14) Voogd, A.de: Tolerance to ethionamide (orally administered), a resolved problem in children. Rev. Tuberc. (Paris) 27, 935-940 (1963).
- 15) Voogd, A. de: Development of a benign jaundice in a child subjected to ethionamide treatment. Rev. Tuberc. (Paris) 28, 357-360 (1964).
- 16) Voogd, A. de: Ethionamide - tolerance and results in the treatment of initial tuberculosis in children. G. Ital. Chemioter. 10, 126 (1963).

SM

- 1) Sinichenko, E.G., et al.: On epidermoids (Cholesteatomas) of the spinal cord in children after multiple endolumbar streptomycin-injections. *Ortop. Travm. Protez.* 24, 44 (1963).
- 2) Shmurun, R.I.: A case of tuberculous otitis in a 3-month old infant. *Tr. Leningr. Sanitarnogig. Med. Inst.* 83, 73 (1963).
- 3) Paszkowska, A.: Bacteriological results of chemotherapy of primary pulmonary tuberculosis in school children. *Gruzlica* 31, 1103-1112 (1963).
- 4) Parrel, L.: The outcome of pleurisy in young adults treated at the preventorium seen after a recession of 2 and 9 years. *Poumon. Coeur.* 19, 1173 (1963).
- 5) Despons, : The participation of streptomycin in childhood deafness. *Arch. Franc. Pediat.* 20, 898-900 (1963).
- 6) Aritzitia, A.: Treatment of infantile tuberculosis. *Rev. Chile Pediat.* 34, 455-462 (1963).
- 7) Akhundova, T.KH.: Relapse of tuberculous meningitis in children treated with streptomycin. *Azerbaidzh. Med. Zh.* 2, 21-27 (1962).
- 8) Nocetti Fasolino, J., et al.: Osseous tuberculosis in infancy. Multiple cystic form. *Pediat. Panamer. Suppl.* 105-109 (1964).
- 9) Ravina, J.H.: Hazardous therapeutics in the pregnant woman. *Presse Med.* 72, 3057-3059 (1964).
- 0) Conway, N., et al.: Streptomycin in pregnancy: effect on the foetal ear. *Brit. Med. J.* 5456, 260-263 (1965).
- 1) Goncharuk, A.N.: Use of streptomycin in pulmonary tuberculosis in children. *Probl. Tuberk.* 43, 31-34 (1965).
- 2) Segal, M., et al.: Deafness caused by exogenous and endogenous intoxications in children. *Otorinolaringologie (Bucur)* 10, 49-56 (1965).
- 3) Székely, T., et al.: The effect of streptomycin on the organ of small children. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* 44, 15-22 (1965).
- 4) Varpela, E., et al.: Streptomycin mesication during pregnancy and the child's hearing. *Ann. Pediat. Fenn.* 11, 38-45 (1965).
- 5) Dudchik, G.KH., et al.: Anaphylactic reactions in children receiving streptomycin following administration of antitetanus serum. *Pediatrica* 46, 80-81 (1967).
- 5) Guzy, K., et al.: On the impairment of organs of hearing and equilibrium in children treated with streptomycin. *Przegl. Lek.* 23, 436-438 (1967).

- 17) Meadow, S.R.: Vestibular nystagmus in infants and the effect of streptomycin in the neonatal period. *Develop. Med. Child. Neurol.* 10, 317-321 (1968).
- 18) Rasmussen, I.: The oto-toxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the foetus. *Scand. J. Resp. Dis.* 50, 61-67 (1969).

RMP

- 1) Sierra Rojas, L., et al.: Therapeutic action of rifomycin SV in chronic osteomyelitis in children. *Gac. Med. Mex.* 96, 69-87 (1966).
- 2) Milano, C.: On the passage into the anterior chamber of rifamycin. SV administered by venous infusion. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 42, 102-104 (1966).
- 3) Mainardi, L., et al.: Observations on the transplacental passage of rifamycin. *Ann. Obstet. Ginec.* 88, 27-32 (1966).
- 4) Frontimo, G.: Rifamycin SV and congenital malformations in the chick embryo. *Arch. Putti* 21, 302-307 (1966).
- 5) Vriendt, M. de: Rifomycin SV in acute pulmonary infection in paediatrics. *Bruxelles Med.* 47, 169-181 (1967).
- 6) Toussaint, P., et al.: The use of intravenous rifamycin SV in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Acta Tuberc. Belg.* 58, 169-178 (1967).
- 7) Del Bono, M., et al.: Behavior of tuberculin allergy in the course of treatment with Rifampicin. *Arch. Tisiol.* 22, 477-486 (1967).
- 8) Kiss, J., et al.: Experimental and clinical study of Rifomycin SV. *Orv. Hetil.* 109, 1981-1983 (1968).
- 9) Re, G., et al.: Clinical studies with Rifampicin, a new antibiotic. *Minerva Stomat.* 18, 187-189 (1969).
- 10) Sibila, S., et al.: Rifampicin in the treatment of tuberculosis in children. *Ftiziologia* 21, 597-602 (1972).

EMB

- 1) Place, V.A.: Ethambutol administration during pregnancy: a case report. *J. New Drugs* 4, 206-208 (1964).
- 2) Kelly, J. de la Hueraga: Lederle-Laboratorien, New York, s.a.E.G. Bruckschen "Monographie Myambutol" 1967.
- 3) Del Principe, A., et al.: Preliminary use of ethambutol in the therapy of tuberculosis in children. *Ann. Ist. Forlanini* 28, 42-73 (1968).

- 4) Cichetti, B., et al.: Treatment of infantile pulmonary tuberculosis with the dextrogyrate isomer of 2,2'-(ethylenediimino)-dl-1-butanol. *Friuli Med.* 23, 459-465 (1968).
- 5) Ross, G., et al.: Ethambutole in infantile tuberculosis. *Rev. Chile Pediat.* 41, 194-201 (1970).
- 5) Mankodi, N.A., et al.: Ethambutol in unresponsive childhood tuberculosis. *Indian. Pediat.* 7, 202-211 (1970).
- 7) Patwardhan, P., et al.: Ethambutol in primary childhood tuberculosis. *Indian. Pediat.* 7, 194-201 (1970).
- 6) Sampaolo, G., et al.: Studies on Ethambutol in primary tuberculosis in the pediatric age. *Arch. Monaldi* 26, 275-383 (1971).
- 9) Eskenasy, A., et al.: The modifications induced by ethambutol in experimental chronic tuberculosis. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.* 64, 59-73 (1973).

PAS

- 1) Zigić, M.: Chemical control of the treatment of tuberculosis with PAS. *Tuberkuloza* 15, 390-392 (1963).
- 2) Anastasatu, C., et al.: Studies on the dosage of PAS in the treatment of tuberculosis. *Gruzlica* 32, 627 (1964).
- 3) Gurtler, J.: On the treatment of the side effects of PAS therapy. *Ther. Umsch.* 22, 611-613 (1965).
- 4) Bleifeld, W., et al.: Imperfect absorption of vitamin B 12 during treatment with PAS. *German Med. Monthly* 11, 12-14 (1966).
- 5) Vaillaud, J.C., et al.: Goiter induced by PAS (A general review apropos of 4 personal cases in children. *Poumon. Coeur* 23, 15-40 (1967).
- 5) Petri, M.: A routine counterstain for the PAS reaction. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 73, 303 (1968).
- 7) Mitchell, B.W.: The quality control of PAS. *Tubercle* 49 Suppl: 94-97 (1968).
- 8) Daniel, T.M., et al.: The demonstration of antibodies to PAS in human serum. *J. Lab. Clin. Med.* 72, 239-244 (1968).
- 9) Pniewski, T., et al.: Thrombocytopenic purpura during treatment with PAS. *Gruzlica* 37, 351-353 (1969).
- 0) Collari, D.J.: Malabsorption induced by p-aminosalicylate. *Brit. Med. J.* 1, 825-826 (1969).

KM

- 1) Peroncini, J., et al.: Use of kanamycin in lesions of grave pulmonary tuberculosis in childhood and adolescence. *Dia. Med.* 35, 2036-2039 (1963).
- 2) Török., L.: Side effects of kanamycin. *Tuberkulozis* 17, 83 (1964).
- 3) Hayashi, H.: Penetration of kanamycin into tissues of rabbit eye. 3. Comparison with SM. *Acta Soc. Ophthal. Jap.* 70, 632-641 (1966).
- 4) Tsuiki, T., et al.: Clinical studies on kanamycin deafness. *J. Otolaryng, Jap.* 71, 261-272 (1968).
- 5) Mc Closkey, R.V., et al.: Evaluation of the Cutler-Orme method for administration of kanamycin during renal failure. *Antimicrob. Agnets Chemother.* 10, 161-164 (1970).
- 6) Ismail, N.A., et al.: Biochemical studies on the hepatotoxicity of kanamycin sulphate and lincomycin in rabbits. *J. Egypt. Med. Assoc.* 53, 798-802 (1970).
- 7) Watanabe, Y., et al.: Experimental study on the transfer of kanamycin to the inner ear fluids. *Med. J. Osaka Univ.* 21, 257-263 (1971).
- 8) Tarasov, D.I., et al.: Hearing disorders in small children after the treatment with some antibiotics. *Vestn. Otorinolaring.* 33, 10-13 (1971).
- 9) Mozziconazzi, P., et al.: Treatment of suppurative meningitis due to multiresistant bacteria. *Ann. Med. Intern. (Paris)* 122, 1031-1036 (1971).
- 10) Mawe, G.E., et al.: Normogram for kanamycin dosage. *Lancet* 2, 45 (1972).
- 11) Bilich, G.L.: Nephrotoxicity of kanamycin in children with purulent surgical infections. *Antibiotiki* 18, 751-753 (1973).

3. Kombinationstherapie der Tuberkulose in der Pädiatrie

Kombination: INH - PAS - SM

- 1) Brown, H., et al.: Duration of allergy to antituberculous drugs (PAS, SM and INH) in tuberculous patients. Med. Ann. DC 35, 652-657 (1966).
- 2) Garnuszewski, Z., et al.: Effect of SM, PAS and INH on the absorption of glucose by the isolated small intestine of the rat. Gruzlica, 31, 635-637 (1963).
- 3) Golli, V., et al.: Allergy induced simultaneously by INH, SM and PAS. Ref. Franc. Allerg. 8, 110-113 (1968).
- 4) Jancik, E., et al.: Chemotherapy for patients with cultures resistant to SM, INH and PAS. Tubercle 44, 435 (1963).
- 5) Kuntz, E.: Current significance of PAS for the basic treatment of pulmonary tuberculosis. Clinical results of 20.000 i.v. PAS-SM-INH infusions. Prax. Pneumol. 19, 610-615 (1965).
- 6) Makiyama, H.: Evaluation of initial combined chemotherapy with SM, INH and EB for pulmonary tuberculosis. I: Clinical comparison of SM, INH and EB regimen with SM, INH and PAS regimen. Kekkaku 44, 181-187 (1969).
- 7) Perez, J.A., et al.: Treatment with 1st-line drugs (SM, INH and PAS) in patients with pulmonary tuberculosis never treated before. Sem. Med. (B Air) 123, 452-459 (1963).
- 8) Shennan, D.H.: Resistance of tubercle bacilli to INH, PAS and SM, related to history of previous treatment. Tubercle 44, 1-6 (1964).
- 9) Rudnicka, M.: Resistance of tubercle bacilli to SM, INH and PAS in vitro and in vivo. Poznan Tow. Przyjac. Nauc. Wydz. Lek. 25, 55-78 (1963).
- 10) Stewart, S.M., et al.: The detection of SM, PAS and INH resistant tubercle bacilli by the direct method. Tubercle 49, 217-225 (1968).

Kombination: INH-EMB-SM

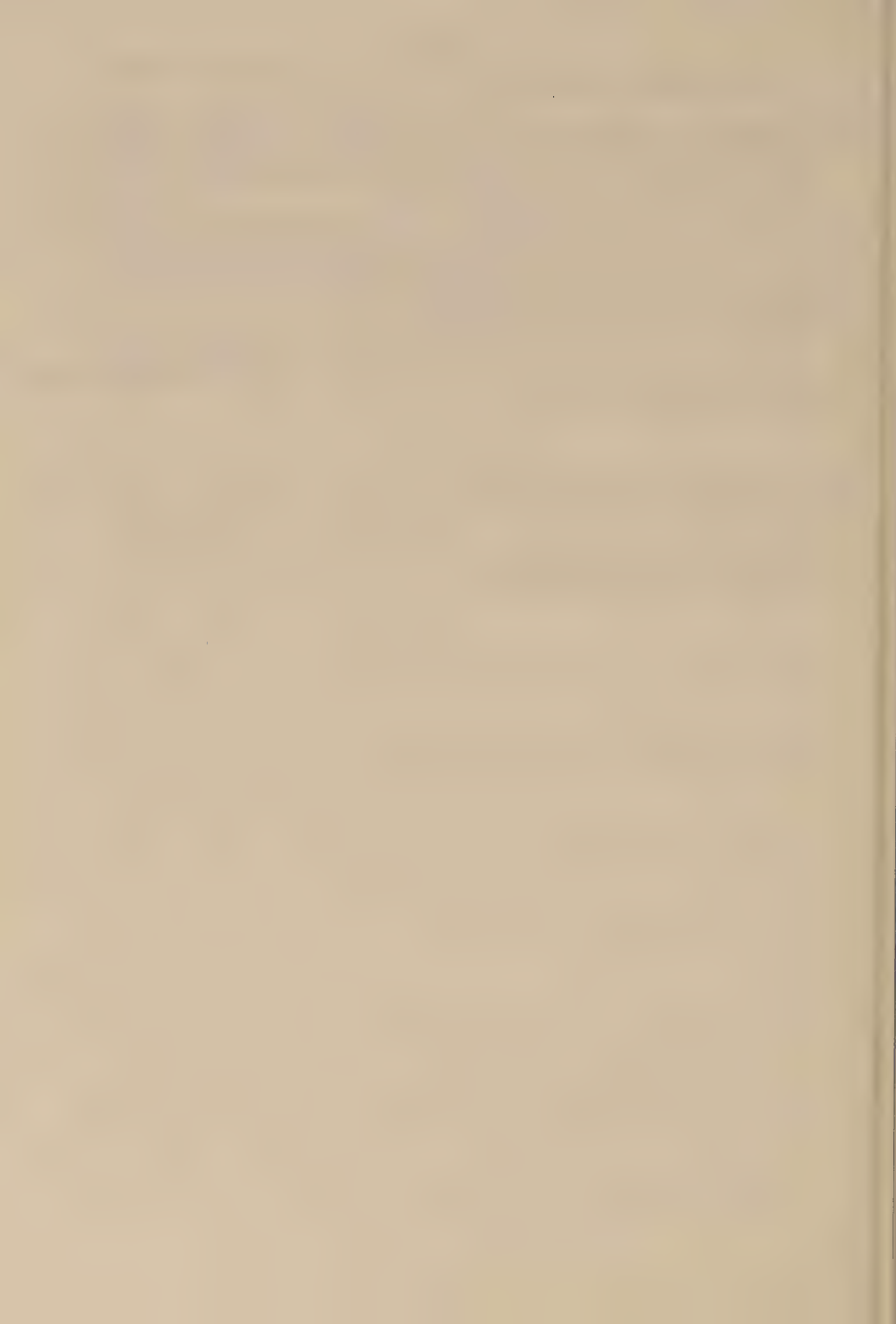
- 11) Makiyama, H.: Evaluation of initial combined chemotherapy with SM, INH and EB for pulmonary tuberculosis. I. Clinical comparison of SM, INH and INH regimen with SM, INH and PAS regimen. Kekkaku 44, 181-187 (1969).
- 12) Oka, S.: A triple regimen of SM, INH and ethambutol in untreated cases of pulmonary tuberculosis. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. (Med) 15, 39-45 (1967).

Kombination: RMP-EMB

- 13) Gyselen, A., et al.: Rifampicin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 98, 933-941 (1968).

- 14) Fernandez-Lira, D., et al.: Tuberculous meningitis. Treatment in children with cycloserine and hydrazide. *Rev. Esp. Tuberc.* 32, 601-607 (1963).
- 15) Gorgenyi-Göttche, O., et al.: On the treatment of adult-type pulmonary tuberculosis during puberty with INH and pyrazinamide. *Tuberkulosearzt* 16, 766-777 (1962).
- 16) Stojkov, N.: Treatment of caseo-cavernous tuberculosis in children with large doses of INH and small doses of PAS. *Tuberkuloza* 14, 123-131 (1962).
- 17) Fouquet, J., et al.: The use of isonicotinyldihydrazide paraaminosalicylate in treatment of the primary infection in children. *Cah. Coll. Med. Hop. Paris* 6, 713-716 (1965).
- 18) Silveira, J., et al.: The combination INH and isonicotinylaldehyde-thiosemicarbazone in the treatment of tuberculosis in childhood. *Hospital (Rio)* 64, 561-586 (1963).
- 19) Silveira, J., et al.: Combination of INH and nicotinylaldehyde thiosemicarbazone in the therapy of tuberculosis in children. *Hospital (Rio)* 62, 645-676 (1962).
- 20) Krishnamurphy, K.A., et al.: A clinical trial of thiazetazone-INH combination in pulmonary tuberculosis in children. *Indian Pediat.* 5, 379-381 (1968).
- 21) Fréour, P., et al.: Treatment of primary tuberculosis infection of the infant with rectal ethionamide in association with oral INH. *Arch. Franc. Pediat.* 22, 118-122 (1965).
- 22) Bhandari, B., et al.: Intermittant isoniazid and thiazetazone in childhood tuberculosis with reference to clinical intolerance. *Indian. J. Pediat.* 39, 20-23 (1972).
- 23) Rahaju, N., et al.: Ethambutol syrup in combination with isoniazid in the treatment of childhood tuberculosis. *Pediat. Indones.* 12, 213-220 (1972).
- 24) De Sario, P.N., et al.: Efficacy of ethambutol, used in combination with isoniazid in the treatment of hilar and peripheral adenopathies and tubercular adenomesenteritis in children. Changes in the clinical and radiological pictures, blood sedimentation rate, hemochromocytometric examination and electrophoretic protein picture. *Minerva Pediat.* 23, 1596-1603 (1971).
- 25) Dieu, M.J.: Role of INH in hepatotoxicity with the INH-rifampicin combination in tuberculosis in children. *J. Med. Lyon* 53, 1323 (1972).

- 26) Gupta, S.K., et al.: A controlled study on progressive primary pulmonary tuberculosis in children treated for one year with dual drugs: Streptomycin and isoniazid versus isoniazid and thiacetazone. J. Indian. Med. Ass. 59, 463-467 (1972).
- 27) Loscialpo, D., et al.: Recent clinical contribution on the use of ethionizine (ethylisonicotinamide) associated with other chemio-antibiotic agents in the therapy of infantile tuberculosis. Minerva Pediat. 15, 395-407 (1963).
- 28) Kasarda, V.V.: Aerotherapy in the combined treatment of tuberculosis in children in the sanatorium "Choven" in the Transcarpathian. Pediatriia, 44, 81 (1965).
- 29) Petrikowska-Janik, H.: Results of viomycin therapy of tuberculosis in children. Gruzlica 34, 13 (1966).
- 30) Glowacka, M., et al.: Cycloserine in treatment of children. Wiad. Lek. 19, 859-862 (1966).



LEBENS LAUF

Name	Franz Lettner
Eltern	Franz-Xaver Lettner und Franziska, geb. Funk
geboren	1. 1. 1941 in Bad Tölz
Schulbildung	Volksschule Bad Tölz Sept. 1947 bis Sept. 1954
Ausbildung	Mittelschule Wolfratshausen Sept. 1954 bis Juni 1957 Abschluß: Mittlere Reife Hotelfachschule Bad Reichenhall Sept. 1957 bis Juni 1958 Kochlehre Herbst 1958 bis Juni 1960 mit erfolgreichem Abschluß (Gesellenbrief) Adolf-Weber-Wirtschaftsgymnasium München Sept. 1961 bis 20. 7. 1965 mit Erlangung der Hochschulreife. Tätigkeit als Hotelkaufmann vom 1. 1. 1966 bis 27. 4. 1967 28. 4. 1967 Immatrikulation an der Ludwig Maximilians-Universität München (Fachbereich Volkswirtschaft) Sommersemester 1968 Beginn des Medizin-Studiums 10. 4. 1969 erfolgreiche Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung 13. 10. 1970 Ärztliche Vorprüfung mit Note II bestanden 7. 2. 1974 Ablegung des Staatsexamens 1. 5. 74 — 31. 8. 1974 Med. Ass. im Städt. Krankenhaus Harlaching in der Chirurgie 1. 10. 74 — 31. 12. 1974 Med. Ass. im Kinderkrankenhaus Gaissach 1. 1. 74 — 30. 4. 1975 Med. Ass. in der 1. Med. Univ.Klinik München, Ziemsenstr. 1. 6. 75 — 31. 7. 1975 Med. Ass. im Kinderkrankenhaus Gaissach Fertigstellung meiner Doktorarbeit Ab 18. 12. 1975 Assistenzarzt in der chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses Perlach



